

Aus dem Pathologischen Institut
der Städtischen Kliniken Fulda

Chefarzt: Prof. Dr. med. R. Bässler

**Histopathologische Untersuchungen
zur Klassifikation und Prognose des
Cystosarcoma phylloides mammae
(phylloider Mammatumor, WHO)**

Eine Untersuchung von 134 Tumoren

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
dem Fachbereich vorgelegt von

Johannes Zahner
aus Fulda

Fulda/Mainz 1988



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Pathologischen Institut
der Städtischen Kliniken Fulda

Chefarzt: Prof. Dr. med. R. Bässler

**Histopathologische Untersuchungen
zur Klassifikation und Prognose des
Cystosarcoma phylloides mammae
(phylloider Mammatumor, WHO)**

Eine Untersuchung von 134 Tumoren

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
dem Fachbereich vorgelegt von

Johannes Zahner
aus Fulda

Fulda/Mainz 1987

Dekan : Professor Dr. med. M. Thelen
1. Gutachter : Professor Dr. med. R. Bässler
2. Gutachter : Professor Dr. med. W. Thoenes

Tag der Promotion : 20. APR. 1988

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
2	DEFINITION DES CYSTOSARCOMA PHYLLOIDES	6
3	UNTERSUCHUNGSGUT UND INCIDENZ	9
4	MAKROSKOPISCHE PATHOMORPHOLOGIE	13
5	HISTOPATHOLOGIE UND METAPLASIEN	14
6	FREQUENZ BENIGNER, INTERMEDIÄRER ("BORDER-LINE-CASES") UND MALIGNER FORMEN DES CYSTO-SARCOMA PHYLLOIDES	18
7	KLINISCHE DATEN	22
7.1	Angaben zur Anamnese	22
7.2	Klinische Symptome	23
7.3	Lokalisation	24
7.3.1	Seitenlokalisierung	24
7.3.2	Lokalisation in der Mamma	25
7.4	Tumorgröße	26
7.5	Geschlechtsverhältnisse	28
7.6	Alter	29
8	DAS JUVENILE CYSTOSARCOMA PHYLLOIDES	33
9	HISTOPATHOLOGISCHE KRITERIEN DER MALIGNITÄT IM SCHRIFTTUM	37

10	EIGENE UNTERSUCHUNGEN ZUR MITOSERATE UND IHRE BEDEUTUNG FÜR DIE MALIGNITÄT DES CYSTOSARCOMA PHYLLOIDES	44
10.1	Literaturübersicht	44
10.2	Fragestellung	49
10.3	Material und Methode	50
10.4	Fehler und Störfaktoren bei der Ermittlung der Mitoserate	51
10.4.1	Maximale Mitoserate	52
10.4.2	Verteilung der Mitosen im Tumor	52
10.4.3	Zelldichte	57
10.4.4	Zusammenfassung	57
10.5	Ermittelte Mitoseraten	60
11	DIE VALIDITÄT DER MITOSERATE UND IHRE BEDEU- TUNG IM RAHMEN DER "DREI-PFEILER-DIAGNOSTIK" VON HALVERSON UND HORI	66
11.1	Die Mitoserate als quantitatives Meßinstrument cytomorphologischer Malignität	66
11.2	Die Bedeutung der Mitoserate im Rahmen der "Drei-Pfeiler-Diagnostik" von HALVERSON und HORI	70
11.2.1	Cystosarcoma phylloides benignum	71
11.2.2	"borderline"-Cystosarcom	71
11.2.3	Cystosarcoma phylloides malignum	72
11.2.4	Schlußfolgerung	75
12	FREQUENZ UND FORMEN DER RECIDIVE	77
13	FREQUENZ UND FORMEN DER METASTASEN	88
14	ZUSAMMENSTELLUNG WICHTIGER ARBEITEN ÜBER DAS CYSTOSARCOMA PHYLLOIDES	96
15	ZUSAMMENFASSUNG	99
16	LITERATURVERZEICHNIS	101
17	LEBENS LAUF	120

1 EINLEITUNG

Unter dem Begriff "Cystosarcoma phylloides" wird ein fibroepithelialer Mammatumor verstanden, der erstmals von JOHANNES MÜLLER (1801 - 1858) im Jahre 1838 beschrieben wurde. In etwa der gleichen Zeit haben andere Autoren wie CHELIUS, 1828 ("Cystische Hydatide"), CUMIN, 1829 ("Adenoma fibrosa") und FISCHER (1835) diesen Tumor gleichfalls untersucht. Wegen seiner detaillierten Erstbeschreibung hat sich der von JOHANNES MÜLLER geprägte Begriff bis heute in der Literatur erhalten.

MÜLLER verstand unter dem Cystosarcoma phylloides einen stets gutartigen, fleischig-aussehenden Tumor der Mamma, der in seinem Inneren häufig cystische Hohlräume aufwies. Das Wort "Sarcom" ist hier also nicht im heutigen Sinne als Kennzeichen eines malignen mesenchymalen Tumors zu verstehen, sondern wurde von MÜLLER rein deskriptiv für die Beschaffenheit eines in seinen Augen immer benignen Mammatumors gebraucht. Das Adjektiv "phylloid" = "blattartig" ist wegen des oft charakteristischen mikroskopischen Aussehens des Tumors hinzugefügt worden. Eine Vielzahl dieser Tumoren weist nämlich ein blattartiges, spaltenreiches Muster auf, welches an die Blätter eines Baumes erinnert.

Obwohl der Terminus "Cystosarcoma phylloides" bis heute in der Literatur verwendet wird, muß erwähnt werden, daß die Mehrzahl dieser Tumoren weder im Inneren einen cystischen Aufbau aufweist, noch von der Dignität her als maligne bezeichnet werden kann und auch nicht immer mikroskopisch als "phylloid" imponiert.

Diese unglückliche - in der Mehrzahl der Fälle inkorrekte - Namensgebung von MÜLLER hat dazu geführt, daß dieser Tumor bis heute unter 62 Synonymen bekannt ist (FIKS, 1981, Tab. 1):

Nr.	Jahr	Autor	Synonym
1	1828	CHELIUS	Cystische Hydatide
2	1829	CUMIN	Adenoma fibrosa
3	1829	COOPER	Zelluläre Hydatide
4	1829	PEGET	Granulär proliferierende Cyste
5	1835	HODGKIN	Composite cystoids
6	1835	FISCHER	Cystosarcoma phylloides
7	1838	MÜLLER	Cystosarcoma
8	1839	WARREN	Hydatid tumor
9	1839	HOWKIN	Tuberous cystic tumor
10	1846	BRODIE	Serocystischer Tumor
11	1852	ERICHSEN	Cystisches Sarkom
12	1858	VELPEAU	Tumor adenoide
13	1860	SCHUH	Gallertartiges Cystosarcom
14	1863	VIRCHOW	Intrakanalikuläres Myxom
15	1872	AMODO	Teleangiektatisches Cystosarcom
16	1874	GROSS	Proliferierendes Cystosarcom
17	1876	BIGELOW	Intrakanalikuläres papilläres Fibromyxom
18	1877	IVERSEN	Intrakanalikuläres Sarcom
19	1878	WATSON	Intrakanalikuläres Myxofibrom
20	1878	DIETRICH	Fibroma intracanaliculare fibromatosum
21	1882	REINGEARD	Sarcom mit lacunarer Cyste
22	1884	JÜNGST	Intrakanalikuläres Myxom mit hyaliner Degeneration
23	1888	LESER	Proliferierender cystischer Tumor
24	1888	LESER	Fibrocystoadenoma intracana- liculare
25	1889	SCHMIDT	Cystosarcoma myxomatodes

26	1889	ZIEGLER	Cystofibroma papillare
27	1892	NÖTZEL	Cystosarcoma proliferum
28	1893	PILLIET	Cystosarcoma papillare
29	1894	KURSTEINER	Papilloma intracaniculare
30	1894	HAECKEL	Cystosarcoma papilliferum
31	1895	PEARCE	Intracaniculäres Fibrom
32	1899	SNOW	Intracystisches Sarcom
33	1899	KREIBIG	Pseudosarcoma
34	1900	GROHE	Cystofibrosarcoma
35	1902	BENEKE	Pearly cystosarcoma phyllodes
36	1902	BENEKE	Adenoma pseudosarcomatodes
37	1904	SCHMUCKERT	Fibroadenoma intracaniculare papillare
38	1909	DEQUERVAIN	Fibroadenoma phyllodes
39	1909	FRIEND	Intracaniculäres Fibroadenom mit sarcomartiger Veränderung
40	1911	GORHAM	Adenomyxofibroma intracaniculare papillare
41	1924	BINKERT	Fibrolipoadenoma intracaniculare papillare
42	1924	BINKERT	Fibroadenoma intracaniculare sarcomatodes xanthomatodes
43	1930	FRANGENHEIM	Fibrosarcoma phylloides
44	1930	WOHLSECKER	Fibromixoma intracaniculare obliterante
45	1930	WILM	Adenomixoma congenita
46	1930	COEN	Mutation tumors
47	1931	LEE, PACK	Giant intracanicular Myxoma
48	1931	LEE, PACK	Giant intracanicular Fibroadenomyxoma
49	1934	EWING	Fibroadenoma papillare intra-quitico



50	1934	PETRIDIS	Fibromyxosarcoma
51	1938	FUNK-BRENTANO	Fibroadenomyxoma phylloides
52	1938	FUNK-BRENTANO	Cystosarcoma phylloides de J. MÜLLER
53	1941	OWENS, ADEMS	Giant intracanalicular fibro- adenoma
54	1942	HILL, STOUT	Adenofibrosarcoma
55	1942	REED, HILBERT	Giant fibroadenoma
56	1942	NEGRI	Giant fibroadenoma myxomatodes
57	1944	HINTERBERG	Sarcoma phylloides lipomatodes
58	1946	AIKEN	Brodie's disease
59	1948	NOGUES, ARRIGHI	Fibroadenoma intracanaliculare phylloides
60	1950	HORTON, BAKER	Cystosarcomatoid phylloides
61	1953	PUENTO-DYANE	Fibromixoma proliferante, hipertrofico o hiperplasico
62	1960	LOMONACO	Tumor phylloides

Tabelle 1: Synonyme des Cystosarcoma phylloides
nach FIKS (1981)

Was die Dignität betrifft, so wurde das Cystosarcoma phylloides bis zum Jahre 1931 ganz im Sinne MÜLLERS als stets gutartiger Mammatumor aufgefaßt.

Erst 1931 fanden LEE und PACK bei der retrospektiven Untersuchung von 105 Fällen aus der Literatur und 6 eigenen Fällen ein malignes Cystosarcom, das vermutlich im späteren Verlauf zu einer Lungenmetastasierung führte. Diese Metastasierung ist jedoch histologisch nicht gesichert. Die erste histologisch verifizierte Metastase wurde von WHITE (1940) diagnostiziert. Es handelte sich um eine Metastasierung in die kontralaterale Mamma, in das vordere Mediastinum und in die Lunge.

Die potentielle Malignität des Cystosarcoma phylloides gilt heute als unbestritten. Die Diskussion zum Thema Cystosarcoma phylloides rankt sich vielmehr darum, ob und inwieweit bei diesem durch sein variables histologisches Bild imponierenden Tumor das Malignitätspotential, sprich die Gefahr einer späteren Metastasierung, mit Hilfe der histologischen Diagnostik vorhergesagt werden kann.

Die vom Pathologen geforderte Beurteilung des Tumors als benigne oder maligne erweist sich beim Cystosarcoma phylloides als außerordentlich problematisch.

Eine Mehrzahl von Autoren tritt deshalb für eine dritte Dignitätsklasse neben den benignen und malignen Tumoren, die sog. borderline-Gruppe des Cystosarcoma phylloides, ein.

Die besondere Schwierigkeit beim Cystosarcoma phylloides, Histologie und klinischen Verlauf des Tumors in Übereinstimmung zu bringen, veranlaßte TREVES (1964) dazu, das Cystosarcoma phylloides als "Dr. Jekyll und Mr. Hyde der Mammaneoplasien" zu bezeichnen.

2 DEFINITION DES CYSTOSARCOMA PHYLLOIDES

Unter dem Begriff Cystosarcoma phylloides wird eine Gruppe uneinheitlicher, zellreicher, fibroepithelialer Mammatumoren verstanden. Das Stroma des Tumors kann dabei hinsichtlich aller seiner Bestandteile, Zellen, Fasern und Grundsubstanz, sehr variabel sein. Es reicht von myxomatös verquollen über spindelig, großzellig, pleomorph bis hin zu liposarcomatösen, chondroiden und ossären Metaplasien. Oft finden sich Blutungen, Nekrosen oder Cysten im Stroma.

Das zweireihige Epithel des Tumors ist im Gegensatz zum Stroma meist unauffällig und weist nur in seltenen Fällen eine Plattenepithelmetaplasie oder eine maligne Entartung auf.

Eine stark variierende Stromakomponente steht also einem weitgehend einheitlichen, unauffälligen Epithelanteil gegenüber.

Besondere Schwierigkeiten ergeben sich bei der Abgrenzung des benignen Cystosarcoma phylloides zum Fibroadenom hin und der Unterscheidung von malignem Cystosarcom und Stromasarcom (siehe Abb. 1).

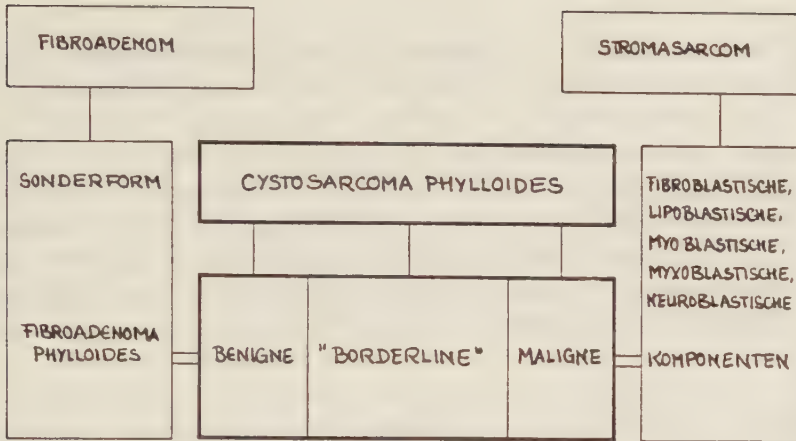


Abbildung 1: Schematische Darstellung zur Position und Differentialdiagnose des Cystosarcoma phylloides

In der Vergangenheit ist die Abgrenzung der Cystosarcome von den Fibroadenomen einerseits und den Stromasarcomen andererseits oft unklar gewesen (LEE und PACK, 1931). In der Differentialdiagnose des Cystosarcoma phylloides zum Fibroadenom weist das Vorhandensein eines zellreichen Stromas und das Auffinden elongierter, komprimierter Milchgänge auf das Cystosarcoma phylloides hin (WARD et al, 1986; RÜEGG und SULSER, 1975).

In der Abgrenzung der Cystosarcome zur Gruppe der Mammasarcome hin ist festzustellen, daß die Diagnose eines Cystosarcoms gerechtfertigt erscheint, solange im Tumor epitheliale Komponenten aufzufinden sind, während bei Fehlen derselben ein reines Sarcom vorliegt.

Die große Variationsbreite des Cystosarcoma phylloides vom Übergang eines Fibroadenoms (im Sinne eines Fibroadenoma phylloides) bis hin zur Gruppe der verschiedenen Mammasarcome beleuchtet auf eindruckliche Weise die histologische Vielfalt und die diagnostischen Schwierigkeiten dieses Tumors.

Einige Autoren (BLICHERT-TOFT et al, 1975) haben deshalb vorgeschlagen, von obiger Definition des Cystosarcoma phylloides als einem fibroepithelialen, zellreichen Mammatumor Abschied zu nehmen, da bei dieser Definition histologisch variable und in ihrer Dignität unterschiedliche Tumoren unter einem Begriff subsumiert werden. BLICHERT-TOFT et al (1975) schlagen vor, das benigne Cystosarcoma phylloides als Fibroadenoma phylloides zu bezeichnen und den Namen Cystosarcoma phylloides lediglich für die malignen Cystosarcome zu verwenden.

Eine längst obsoleete Definition des Cystosarcoma phylloides an Hand der Tumorgroße sei lediglich aus historischem Interesse erwähnt: McDONALD und HARRINGTON (1950) wandten den Begriff Cystosarcoma phylloides auf diejenigen Fibroadenome an, welche mindestens vier Fünftel einer Mamma involvierten.

Hinsichtlich der Pathogenese des Cystosarcoma phylloides bestehen zwei, einander nicht ausschließende Theorien. Die Mehrzahl der Autoren geht davon aus, daß das Cystosarcoma phylloides meist auf dem Boden eines präexistenten Fibroadenoms entsteht (McDONALD und HARRINGTON, 1950; TREVES, 1964; NOTLEY und GRIFFITHS, 1965; DYER et al, 1966; ADAM und BARTEL, 1969; KESSINGER et al, 1972; AL-JURF et al, 1978; BÄSSLER, 1980 und andere). Für diese These spricht das oftmals simultane nebeneinander von Cystosarcoma phylloides und Fibroadenom in einer Mamma und die Anamnese des Cystosarcoma phylloides, bei der häufig über einen schon lange bestehenden, unveränderten Knoten in der Mamma geklagt wird.

Einige Autoren halten auch eine De-novo-Entstehung des Cystosarcoma phylloides aus dem Mammaparenchym für möglich (HAFNER et al, 1962; TREVES, 1964; DYER et al, 1966; BÄSSLER, 1978).

3 UNTERSUCHUNGSGUT UND INCIDENZ

Die Prozentzahlen der meisten Autoren für die Incidenz des Cystosarcoma phylloides schwanken zwischen 0,3 % (ARIEL, 1961) und 0,9 % (DYER et al, 1966) aller Mammaneoplasien. AL-JURF et al (1978) geben eine Incidenz von unter 1 % aller Mammatumoren an, KESSINGER et al (1972) und HALVERSON et al (1974) errechnen getrennt voneinander eine Frequenz des Cystosarcoma phylloides von 0,5 % aller Mammatumoren.

Unter den 11.266 histologischen Untersuchungen der Mamma, die in der Zeit vom 01.01.1975 bis zum 31.12.1986 im Pathologischen Institut der Städtischen Kliniken Fulda begutachtet wurden, fanden sich 134 Fälle mit Cystosarcoma phylloides. Das entspricht rund 1,2 % aller histopathologischen Untersuchungen der Mamma.

Da sich unter diesen 11.266 Untersuchungen auch zahlreiche nicht-tumoröse Veränderungen, wie Mastopathien, Gynäkomastien und Mastitiden, befanden, ist der prozentuale Anteil des Cystosarcoma phylloides an den tumorösen Erkrankungen der Mamma im untersuchten Krankengut noch höher einzuschätzen.

Die 11.266 Mammahistologien stammen - wie Tabelle 2 zeigt - aus zwei Patientenkollektiven: dem bioptischen Untersuchungsmaterial, hier Mammakartei genannt, und dem Mammaregister:

	Mammakartei	Mammaregister	total
Histol. Untersuch.	9.345	1.921	11.266
Cystosarcoma phylloides	13	121	134
Prozent Cystosarcoma phylloides	0,14 ‰	6,4 ‰	1,2 ‰

Tabelle 2: Incidenz des Cystosarcoma phylloides in den verschiedenen Patientenkollektiven

Die ermittelten Werte für die Incidenz des Cystosarcoma phylloides zeigen deutlich die Abhängigkeit vom zugrundegelegten Patientengut.

Bei der Mammakartei handelt es sich überwiegend um das Untersuchungsgut aus dem osthessischen Raum. Eine Selektion zu kritischen, schwer beurteilbaren Fällen ist nicht vorhanden. Die Häufigkeit des Cystosarcoma phylloides in diesem Kollektiv dürfte mit 0,14 % aller Mammahistologien ungefähr dem Bevölkerungsdurchschnitt entsprechen.

Demgegenüber beinhaltet das Mammaregister ausnahmslos externe Problemfälle aus den verschiedensten Pathologischen Instituten, bei denen um ein konsiliarisches Urteil gebeten wird. Der Anteil des Cystosarcoma phylloides ist hier mit 6,4 % aller Mammahistologien, bedingt durch die starke Selektion hin zu unklaren Fällen wie den Cystosarcomen, um ein Vielfaches höher als in der Mammakartei.

Bezogen auf die fibroepithelialen Brusttumoren geben LESTER und STOUT (1954) eine Incidenz von 2,5 % für das Cystosarcoma phylloides an. In der Mammakartei fanden sich im untersuchten Zeitraum 931 fibroepitheliale Mammatumoren, 13 davon waren Cystosarcome. Das entspricht einem Anteil von 1,4 %.

Nach GEPPERT und BACHMANN (1982), die das Cystosarcoma phylloides den mesenchymalen Mammaneoplasien zurechnen, machen mesenchymale Mammatumoren rund 1 % aller Mammaneoplasien aus, 50 % davon seien Cystosarcome.

Die Häufigkeit des Cystosarcoma phylloides, des Fibroadenoms und des Fibroadenoma phylloides in der Mammakartei über den oben erwähnten Zeitraum von 12 Jahren illustriert Abbildung 2:

9345 HISTOLOGIEEN
IN 12 JAHREN

MAMMAKARTEI

72,2% BENIGNE
27,3% MALIGNE

90,5% WEIBLICH
9,5% MÄNNLICH

10%
FIBROEPITHELIALE
TUMOREN

FIBROEPITHELIALE TUMOREN

95,0% FA.
3,6% FA.PH.
1,4% C.PH

CYSTOSARCOMA PHYLLOIDES

77% BENIGNE
8% "BORDERLINE"
15% MALIGNE



BENIGNE



"BORDERLINE"



MALIGNE

FA.-FIBROADENOM, FA.PH.- FIBROADENOMA PHYLLOIDES, C.PH.-CYSTOSARCOMA PHYLL.

Abbildungung 2: Frequenz des Cystosarcoma phylloides, des Fibroadenoms und des Fibroadenoma phylloides in der Mammakartei

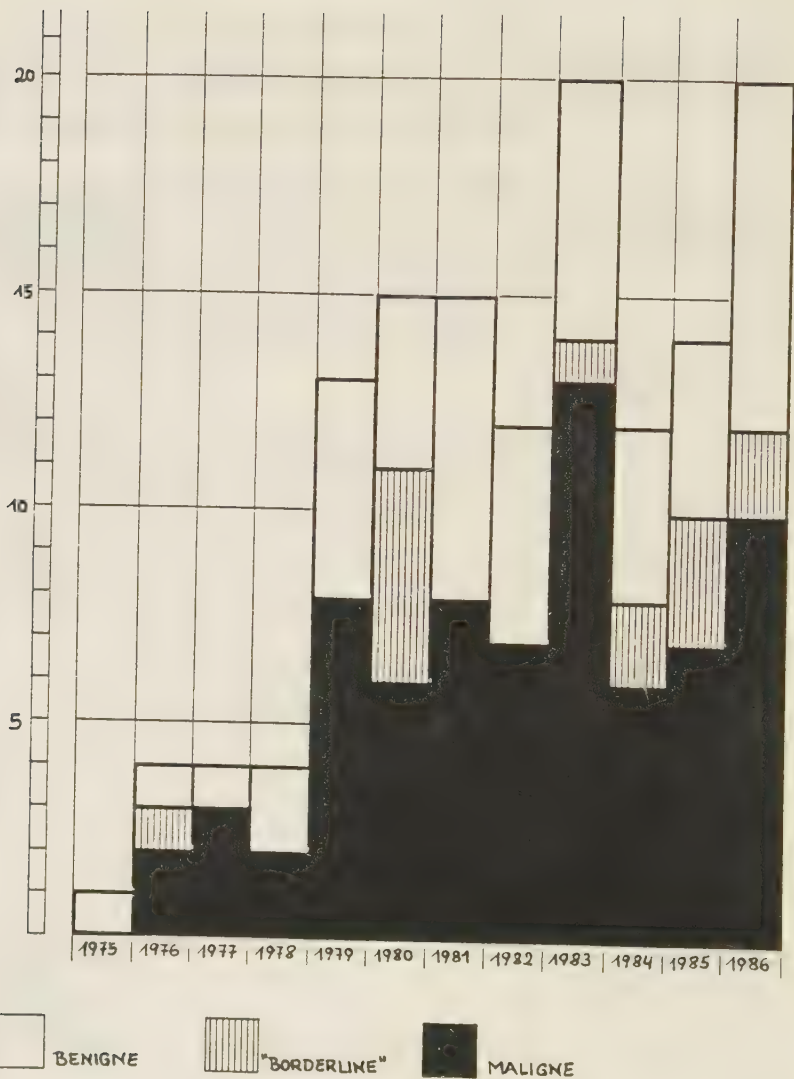


Abbildung 3: Verteilung der 134 Fälle mit Cystosarcoma phylloides, geordnet nach histologischer Dignität, in den Jahren 1975 bis 1986

4 MAKROSKOPISCHE PATHOMORPHOLOGIE

Nach MÜLLER (1838) imponiert das Cystosarcoma phylloides meist als grau-weißer Knoten von variierender Größe und besitzt eine höckerige, blumenkohlartige Oberfläche. Diese Beschreibung ist auch heute noch zutreffend.

Die Schnittfläche des Tumors ist oft speckig, zentral nekrotisch und zeigt einen fadenziehenden Abstrichsaft (RÜEGG und SULSER, 1975). Gelegentlich sind die Tumoren von einer Pseudokapsel eingeschlossen, welche durch Druck des wachsenden Tumors auf das umgebende Mammaparenchym entsteht. Konträr dazu wird auch von einem radiären Wachstum des Cystosarcoma phylloides mit fingerförmigen Ausläufern ohne Bildung einer Pseudokapsel berichtet. Die ungenügende Excision des Tumors mit Ausschälung des Knotens und Belassen der makroskopisch nicht sichtbaren fingerförmigen Ausläufer in situ wird oft für die hohe Recidivrate des Cystosarcoma phylloides, sowohl der benignen als auch der malignen Formen, verantwortlich gemacht (McDIVITT et al, 1967; RÜEGG und SULSER, 1975).

Von Aspekt und Konsistenz her wird das angeschnittene Cystosarcoma phylloides als fibrös, sandig, fleischig, mucoid oder gallertartig beschrieben. Manchmal finden sich Hämorrhagien, Nekrosen und cystische Areale mit klarer Flüssigkeit im Tumor.

TREVES und SUNDERLAND (1951) und McDIVITT et al (1967) beobachteten solche cystischen Areale vermehrt in cytomorphologisch benignen Cystosarcomen. McDIVITT berichtet in 29 % seiner benignen Fälle, aber nur in 5 % der malignen Fälle über cystische Erweiterungen im Inneren des Cystosarcoma phylloides. Nach PIETRUSZKA und BARNES (1978) finden sich Hämorrhagien bevorzugt in cytomorphologisch malignen Cystosarcomen. In ihrer Studie weisen 68 % der cytomorphologisch malignen Tumoren Blutungen auf gegenüber nur 17 % der benignen Cystosarcoma. Damit sind das Vorkommen cystischer Areale und Hämorrhagien im Cystosarcoma phylloides zusammen mit der noch zu besprechenden Tumorgröße die einzigen makroskopischen Parameter, die in geringem Maße mit der cytomorphologischen Dignität korrelieren.

5 HISTOPATHOLOGIE UND METAPLASIEN

Bereits bei der Definition wurde für das Cystosarcoma phylloides ein fibroepithelialer Mammatumor mit einem hyperplastischen Stroma gefordert.

Im Gegensatz zu dem meist unauffälligen Epithel des Cystosarcoms weist die Mesenchymkomponente eine große Variabilität auf und ist nach Meinung einiger Autoren allein für die cytomorphologische Dignität verantwortlich (NORRIS und TAYLOR, 1967). Das Mesenchym kann von kleinzelligen oder spindelförmigen bis hin zu großleibigen Zellen mit Ausbildung von Riesenzellen die verschiedensten Zellgrößen aufweisen. Gelegentlich finden sich lipoblastische, myxomatöse oder chondroide Stromaelemente. Auch Kalzifikationen und ossäre Metaplasien sind bekannt. Dabei erscheint ein und derselbe Tumor in sich oft inhomogen und aus mehreren Elementen im Sinne eines mesenchymalen Mischtumors komponiert.

Die unauffällige, zweireihige Epithelkomponente ist beim Cystosarcoma phylloides meist einheitlich, nur gelegentlich werden Plattenepithelmetaplasien mit oder ohne Verhornung beschrieben. Da diese Plattenepithelmetaplasien in Fibroadenomen nicht beobachtet werden, können sie als differentialdiagnostisches Kriterium zur Abgrenzung des Cystosarcoms vom Fibroadenom gelten (BÄSSLER, 1978). Epithelveränderungen, angefangen von geringen Zeichen zellulärer Atypie bis hin zu Plattenepithelkarzinomen, innerhalb eines Cystosarcoma phylloides sind von BÄSSLER (1978), McDIVITT et al (1967) und NORRIS, TAYLOR (1967) diagnostiziert worden.

Unter den 134 Fällen mit Cystosarcoma phylloides des Pathologischen Institutes der Städtischen Kliniken Fulda wurden folgende Veränderungen der Mesenchymkomponente des Tumors festgestellt: 12mal fand sich ein malignes Cystosarcoma phylloides mit Übergang in ein Stromasarcom, dreimal wurde ein Liposarcom auf dem Boden eines Cystosarcoms beobachtet und je einmal ein undifferenziertes spindelzelliges Sarcom, ein malignes Hämangioperizytom, ein em-

bryonales Rhabdomyosarcom, ein malignes Histiocyтом, ein metaplastisches Osteosarcom, ein malignes Hämangioendotheliom, sowie ein fibroblastisches Sarcom. Zweimal wurden maligne metaplastische Mischtumoren, einmal im Sinne eines Carzinosarcoms und einmal im Sinne eines Hamartoblastoms, auf dem Boden eines malignen Cystosarcoms diagnostiziert. Ossäre und chondroide Metaplasien traten verschiedentlich auf.

Bei den weit selteneren Veränderungen der Epithelkomponente fielen dreimal ausgeprägte Plattenepithelmetaplasien auf, einmal fand sich ein malignes Cystosarcoma phylloides mit einer atypischen epithelialen Komponente und einmal ein Plattenepithelkarzinom auf dem Boden eines Cystosarcoms.

Prozentual betrachtet wurde somit in 18 % der untersuchten 134 Fälle eine Veränderung des Mesenchyms in Form eines speziellen Stromas diagnostiziert. Alleinige Veränderungen des Epithels waren mit 4 % der Fälle wesentlich seltener.

Abb. 4 a:

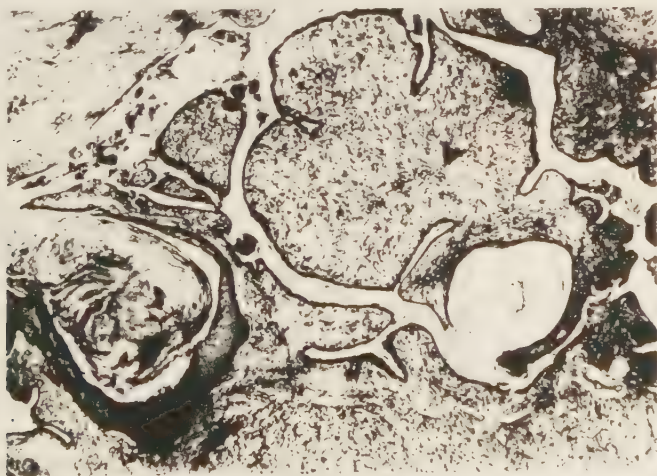


Abbildung 4: Metaplasien des Cystosarcoma phylloides: 4a Plattenepithelmetaplasie mit Ausbildung einer Hornzyste am linken unteren Bildrand eines benignen Cystosarcoms Form., Paraff., HE, Vergr. 120 x

Abb. 4 b:

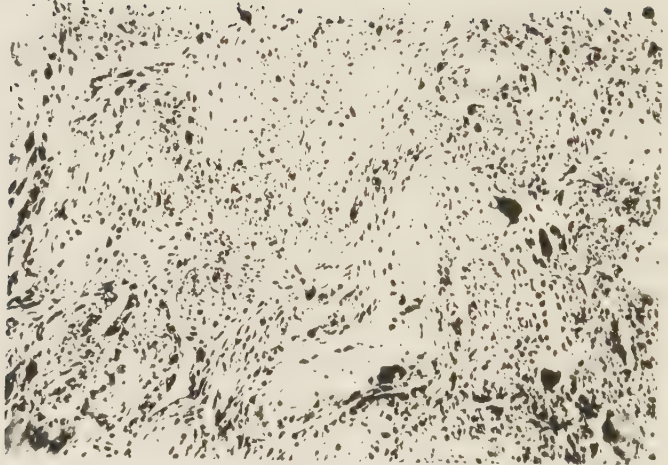


Abb. 4 c:

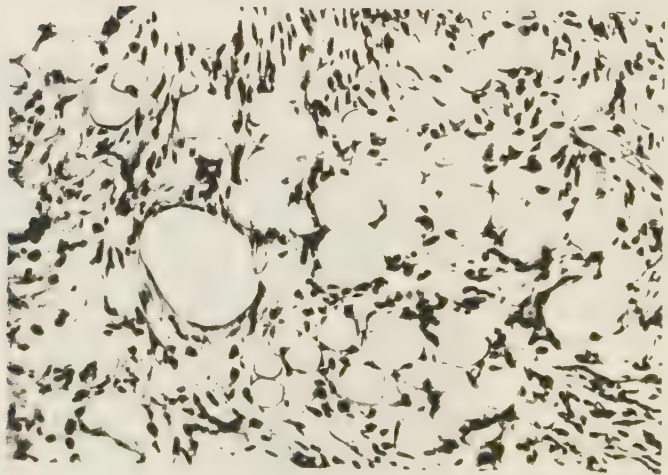


Abbildung 4: Metaplasien des Cystosarcoma phylloides: 4 b ossäre und chondroide Stromametaplasie; 4 c lipomatöse Metaplasie
Form., Paraff., HE, Vergr. 120 x und 300 x

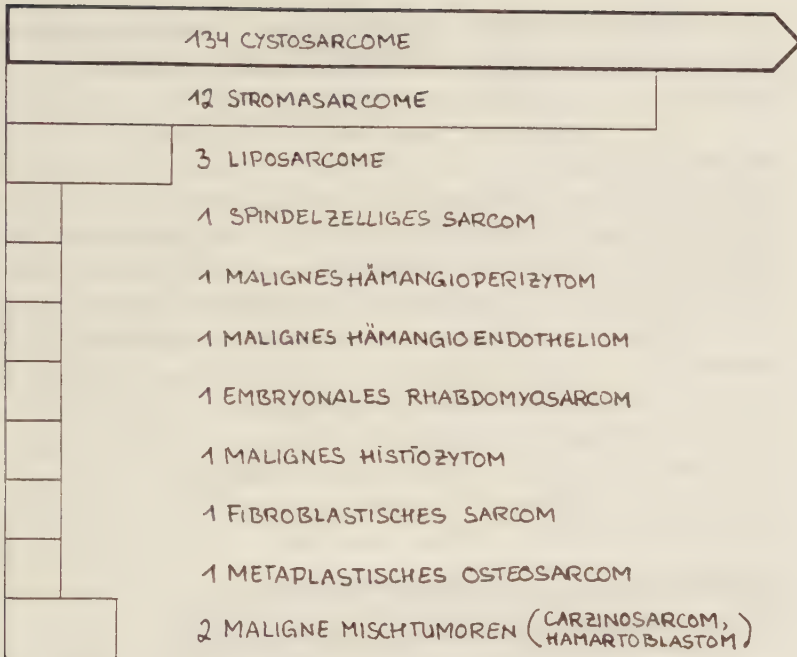


Abbildung 5 a: Stromaveränderungen der 134 Fälle mit Cystosarcoma phylloides

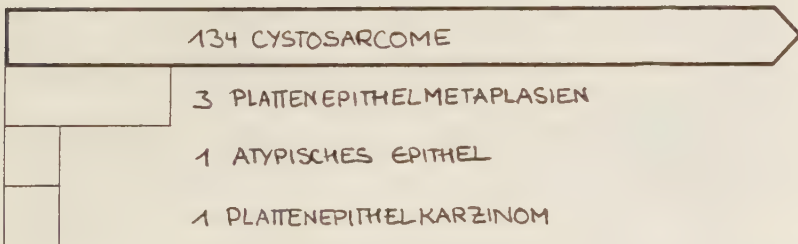


Abbildung 5 b: Epithelveränderungen der 134 Fälle mit Cystosarcoma phylloides

6 FREQUENZ BENIGNER, INTERMEDIÄRER ("BORDERLINE-CASES") UND MALIGNER FORMEN DES CYSTOSARCOMA PHYLLOIDES

Während die Angaben über die Incidenz des Cystosarcoma phylloides sich bei den meisten Autoren in einem engen Bereich von 0,3 % bis 1 % bewegen, variieren die Ergebnisse über den Anteil cytomorphologisch maligner Fälle zwischen unter 1 % (LEE, PACK, 1931) und 54 % (HART, BAUER, OBERMAN, 1978). Diese große Spannweite der Malignität kann Zeichen diagnostischer Unsicherheit oder Ausdruck einer starken Selektion des Untersuchungsgutes sein. Bei Durchsicht der Studien mit einer Fallzahl von mehr als 40 Cystosarcomen ergeben sich folgende Prozentsätze für die Häufigkeit cytomorphologisch maligner Fälle: TREVES (1964) 16 %, McDIVITT et al (1967) 19 %, TREVES und SUNDERLAND (1951) 23 %, RÜEGG und SULSER (1975) 31 %, LESTER und STOUT (1954) 34 % sowie PIETRUSZKA und BARNES (1978) 45 %.

Unter den 134 Cystosarcomen des Mammaregisters und der Mammakartei fanden sich 72 maligne Fälle, das sind 53,7 %. Von den 121 Cystosarcomen des selektierten Mammaregisters wurden 70 Fälle als maligne eingestuft, das sind 57,9 %. Von den 13 Fällen der Mammakartei waren 2 maligne (siehe Tab. 3).

	Mammakartei	Mammaregister	total
Cystosarcoma phylloides total	13	121	134
- benigne	10	38	48
- "borderline"	1	13	14
- maligne	2	70	72
Anteil maligner Cystosarcome in Prozent	15,4 %	57,9 %	53,7 %

Tabelle 3: Frequenz benigner, intermediärer und maligner Cystosarcome in Mammakartei und Mammaregister

Es zeigt sich, daß das Mammarregister nicht nur einen höheren Anteil an Fällen mit Cystosarcoma phylloides aufweist als die Mammakartei, es findet sich im Mammarregister auch ein höherer Prozentsatz cytomorphologisch maligner Cystosarcome.

Bei einer Gesamtzahl von 134 Fällen ergibt sich eine Frequenz von 35,8 % für das benigne Cystosarcom, von 10,5 % für die "border-line"-Gruppe, auch intermediäres Cystosarcom genannt, und 53,7 % für das cytomorphologisch maligne Cystosarcoma phylloides, (s. Abb. 7).

Abb. 6 a:



Abbildung 6: Formen des Cystosarcoma phylloides:
6 a benigne Form
Form., Paraff., HE, Vergr. 300 x

Abb. 6 b:



Abb. 6 c:

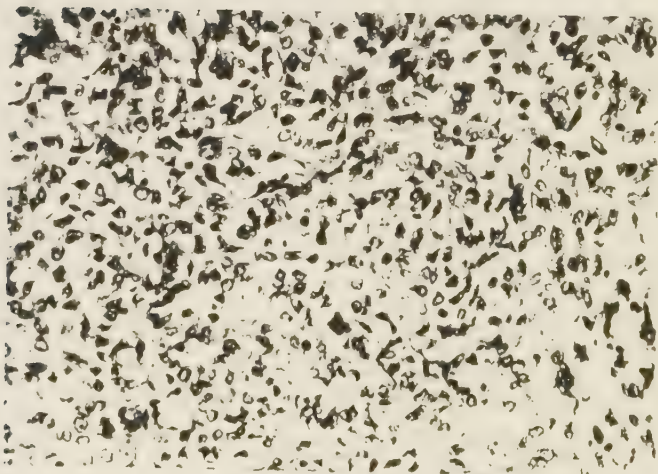


Abbildung 6: Formen des Cystosarcoma phylloides:
6 b Intermediärform
6 c maligne Form
Form., Paraff., HE, Vergr. 300 x

TREVES u. SUNDER-
LAND, 1951
54 % : 23 % : 23 %

n=77



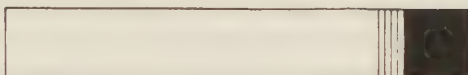
LESTER u. STOUT,
1954
48 % : 17 % : 35 %

n=58



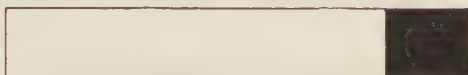
TREVES,
1964
80 % : 5 % : 15 %

n=93



McDIVITT et al,
1967
81 % : - : 19 %

n=73



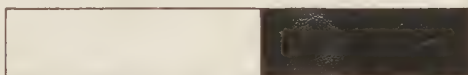
RÜEGG u. SULSER,
1975,
41 % : 28 % : 31 %

n=58



BLUMENCRANZ u.
GRAY, 1978
54 % : - : 46 %

n=28



PIETRUSZKA u.
BARNES, 1978
43 % : 12 % : 45 %

n=42



Literatur nach
PIETRUSZKA u. BARNES —
1978
63 % : 12 % : 25 %



HART et al, 1978
46 % : - : 54 %

n=26



eigene Untersuchun-
gen, 1987
36 % : 10 % : 54 %

n=134



Abbildung 7: Frequenz benigner, intermediärer und maligner Formen des Cystosarcoma phylloides

7 KLINISCHE DATEN

7.1 Angaben zur Anamnese

Nach dem Schrifttum berichtet die Mehrzahl der Patienten ausschließlich über einen indolenten, zufällig entdeckten Knoten in der Mamma. Oft habe dieser Knoten schon über Jahre bestanden. Gelegentlich wird über Druckgefühl oder schmerzhaftes Ziehen in der Mamma geklagt, das sich jeweils prämenstruell verstärkt habe. In Einzelfällen wird der Knoten auch in Zusammenhang mit einem vorangegangenen Trauma gebracht.

Die längsten Anamnesen werden mit einer Dauer von 50 Jahren (AL-JURF et al, 1978), 45 Jahren (MAIER et al, 1968) und 42 Jahren (LESTER und STOUT, 1954) angegeben.

Einige Autoren halten eine Zwei-Phasen-Theorie der Anamnese für wahrscheinlich. An eine lange, oft mehrere Jahre dauernde, schmerzfreie Periode ohne Veränderung des Knotens schließt sich ein kurzes Intervall mit plötzlicher Größenzunahme des Tumors an (ADAIR, HERRMANN, 1946; BATRON, WEAVER, 1966; HANSEN, 1967; LEE, PACK, 1931). Das schnellste Wachstum eines Tumors wird von TREVES und SUNDERLAND (1951) angegeben: Der Tumor habe innerhalb dreier Monate einen Durchmesser von 20 cm erreicht.

Nach RÜEGG und SULSER (1975) beträgt die Anamnesedauer in einem Drittel der Fälle bis zu 2 Monaten, in einem weiteren Drittel 2 bis 6 Monate und in einem letzten Drittel der Fälle über 6 Monate. Andere Autoren liefern vergleichbare Angaben: BROWDER et al (1978) berichten in 53 % der Fälle von einer Anamnesedauer von weniger als 6 Monaten und in 76 % der Fälle von einer Dauer unter einem Jahr. Bei BLUMENCRANZ et al (1978) registrieren 42 % der Patienten eine Anamnesedauer von weniger als 6 Monaten und 64 % unter einem Jahr.

McDIVITT et al (1967) untersuchten den Zusammenhang zwischen Anamnesedauer und histomorphologischer Malignität des Tumors. Sie stellen bei 35 % der malignen Fälle, jedoch nur bei 15 % der benignen Cystosarcome eine Anamnesedauer von über 5 Jahren fest und weisen damit auf eine mögliche positive Korrelation zwischen Tumormalignität und langer Anamnese hin. TREVES und SUNDERLAND (1951) geben für 55 % ihrer Fälle eine Anamnesedauer bis zu einem Jahr an. Sie verneinen ausdrücklich einen Zusammenhang zwischen Anamnesedauer und Wachstumsgeschwindigkeit einerseits und Tumordignität andererseits.

STONE-TOLIN et al (1982) berichten über einen Fall mit besonders starkem Wachstum in der Schwangerschaft und diskutieren eine mögliche hormonelle Wachstumsstimulation durch die Gravidität.

Generell ist die Koincidenz von Gravidität und Cystosarcoma phylloides ausgesprochen selten. Abgesehen von STONE-TOLIN et al (1982) haben ANDERSSON et al (1978) zwei solcher Fälle und REICH, SOLOMON (1958) und BADER, ISAACSON (1961) je einen Fall beobachtet.

Nach VORHERR (1983) ist das Cystosarcoma phylloides - im Gegensatz zum Mammakarzinom - nicht mit Familienanamnese, Fertilität, Parität und Laktation assoziiert. Diese Ansicht wird geteilt von HAAGENSEN (1971), KESSINGER et al (1972), SALM (1978) und CONTARINI et al (1982).

7.2 Klinische Symptome

In den meisten Fällen findet sich lediglich ein mehrheitlich indolenter, frei verschiebbarer Knoten von prall-elastischer bis derber Konsistenz. Nur bei einer Minderzahl der Patienten ist ein auffälliger klinischer Befund zu erheben. In Einzelfällen werden

angegeben: violette Hautverfärbung, Hautulzeration, Mamilleneinziehung, verstärkte Venenzeichnung, axilläre Lymphknotenvergrößerung, blutige Mamillensekretion, Peau d'orange und Unverschieblichkeit des Knotens gegenüber der Haut oder dem Untergrund. Ulzeration der Haut über dem Tumor und Schmerzangabe in der Anamnese sind meist Folge einer avaskulären Nekrose des Tumors und anschließender Infektion (TREVES, 1964; MAIER et al, 1968; GEIST, 1964). HAFNER et al (1962) betonen, daß die Fixation des Tumors an der Pectoralisfaszie gleichfalls kein Malignitätskriterium ist, sondern auch beim benignen Cystosarcoma phylloides beobachtet wird.

Keiner der oben genannten klinischen Befunde ist im Hinblick auf die Malignität des Cystosarcoma phylloides aussagekräftig. COOPER und ACKERMAN (1943) sowie DYER et al (1966) weisen darauf hin, daß die gelegentlich auftretende Schwellung der ipsilateralen axillären Lymphknoten beim Cystosarcoma phylloides in den allermeisten Fällen Folge einer infizierten Tumornekrose ist und keine Metastase darstellt.

7.3 Lokalisation

7.3.1 Seitenlokalisierung

Im Hinblick auf die Seitenlokalisierung wird in der Literatur eine leicht erhöhte Frequenz des Cystosarcoma phylloides für die linke Mamma im Vergleich zur rechten angegeben (LEE, PACK, 1931; GOODALL, CURRAN, 1953; LESTER, STOUT, 1954; KESSINGER et al, 1972).

Bei den hier untersuchten 134 Cystosarcomen war nur in 54 Fällen die Seitenlokalisierung bekannt. Dabei war in 51,9 % der Fälle die linke Mamma betroffen, in 40,7 % der Fälle die rechte. In 7,4 %

der Fälle wurde nach klinischen Angaben ein beidseitiger Befall der Mammæ diagnostiziert.

Während die Angaben zur Seitenlokalisation mit der Literatur in Übereinstimmung liegen, ist der relativ hohe Anteil bilateraler Cystosarcome auffällig. In der Literatur ist das bilaterale Cystosarcoma phylloides - simultan oder metachron - nur selten beschrieben. Einzelfälle sind bekannt von McDONALD et al (1950), REICH und SOLOMON (1958), BADER und ISAACSON (1961), TREVES (1964), NOTLEY und GRIFFITHS (1965), MANDEL (1972), SCHMIDT et al (1981), SINGH et al (1982) und CONTARINI et al (1982).

7.3.2 Lokalisation in der Mamma

Angaben zur Lokalisation des Tumors in der Mamma werden von NORRIS und TAYLOR (1967), PIETRUSZKA und BARNES (1978) sowie ANDERSSON et al (1978) gemacht. Letztere stellen bei einer Fallzahl von lediglich 7 Fällen sechsmal den Befall des oberen äußeren Quadranten und einmal den Befall der Mamille fest. PIETRUSZKA und BARNES (1978) untersuchten 42 Fälle und fanden ebenso im oberen äußeren Quadranten - wie dies auch von Mammakarzinomen bekannt ist - eine Häufung der Cystosarcome. Es verteilten sich 36,1 % der Cystosarcome auf den oberen äußeren Quadranten, 25,0 % auf den unteren äußeren Quadranten, 16,7 % auf den oberen inneren Quadranten und 8,3 % auf den unteren inneren Quadranten. Die Mamillenregion war in 2,7 % der Fälle betroffen; 11,2 % der Cystosarcome bezogen sich auf die gesamte Mamma. Bei NORRIS und TAYLOR (1967) fanden sich 32 % der Cystosarcome im oberen äußeren Quadranten, 13 % im oberen inneren Quadranten, je 4 % in den beiden unteren Quadranten und 15 % im Bereich der Mamille. In 32 % der Fälle waren mehrere Quadranten betroffen.

7.4 Tumorgröße

Die Größe der Cystosarcome ist erheblichen Variationen unterworfen. Es sind Tumoren mit einem Durchmesser von bis zu 45 cm beschrieben worden (LEE, PACK, 1931). In Studien mit hoher Fallzahl liegt die durchschnittliche Tumorgröße zwischen 3,0 cm und 7,5 cm Durchmesser. TREVES (1964) gibt einen durchschnittlichen Tumordurchmesser von 3 bis 5 cm an, BROWDER et al (1978) messen 7 cm als Mittelwert bei einer Bandbreite von 2 bis 30 cm. PIETRUSZKA und BARNES (1978) nennen 5 cm, BLUMENCRANZ und GRAY (1978) 7 cm, ANDERSSON und BERGDAHL (1978) 4 cm und SCHMIDT et al (1981) 7,5 cm. Bei RÜEGG und SULSER (1975) sind 55 % der Cystosarcome unter 5 cm Durchmesser, 33 % zwischen 5 und 10 cm und 12 % über 10 cm.

Seit vielen Jahren wird eine positive Korrelation zwischen Tumorgröße und Malignität des Cystosarcoms vermutet. McDIVITT et al (1967) messen eine durchschnittliche Tumorgröße von 4,6 cm für die cytomorphologisch benignen Cystosarcome gegenüber 6,2 cm für die maligne Gruppe. HART et al (1978) geben 5,6 cm für den benignen Typus und 9,3 cm Durchmesser für den malignen Typus des Cystosarcoma phylloides an, PIETRUSZKA und BARNES (1978) 4,4 cm gegenüber 6,5 cm; CHRISTENSEN et al (1982) 6 cm gegenüber 7 cm. Auch die Ergebnisse von BROWDER et al (1978) bestätigen diese Beziehung zwischen Größe und Dignität des Tumors. Sie untersuchten 26 histomorphologisch maligne Cystosarcome, von denen letztendlich 6 metastasierten. Alle 6 Primärtumoren mit klinisch malignem Verlauf hatten einen Durchmesser von mehr als 7 cm.

Daß große Cystosarcome jedoch nicht in jedem Fall cytomorphologisch oder klinisch maligne sind, konnten schon LEE und PACK (1931) zeigen, als sie ein benignes Cystosarcoma phylloides mit einem Durchmesser von 45 cm fanden.

Umgekehrt ist auch geringe Tumorgröße nicht unbedingt mit Benignität des Cystosarcoms gleichzusetzen. OBERMAN (1965) fand ein metastasierendes Cystosarcom mit einem Durchmesser des Primär-

tumors von 2 cm. Auch MAIER et al (1968) beobachteten metastasierende Cystosarcome mit Primärtumoren von unter 4 cm Durchmesser.

Die höchste Kompetenz in dieser Frage ist aufgrund einer Studie von 67 metastasierenden Cystosarcomen, davon 66 Fälle aus der Literatur und ein eigener Fall, wahrscheinlich KESSINGER (1972) zuzugestehen. Im Einklang mit der Mehrzahl der Autoren kommt er zu der bereits von TREVES und SUNDERLAND (1951) getroffenen Feststellung, daß größere Cystosarcome eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine spätere Metastasierung aufweisen.

Bei der Untersuchung der 134 Fälle von Mammakarzinom und Mammaregister des Pathologischen Institutes der Städtischen Kliniken Fulda war nur in 89 Fällen die Größe des Cystosarcoms bekannt. Der Mittelwert für den Tumordurchmesser dieser 89 Fälle beträgt 5,25 cm.

Für die Gruppe der cytomorphologisch benignen Cystosarcome errechnet sich eine durchschnittliche Größe von 4,5 cm Durchmesser. (In 29 von 48 Fällen war die Größe bekannt.) Die "borderline"-Gruppe weist einen Tumordurchmesser von 5,7 cm auf (11 Werte von 14 Fällen). Die histomorphologisch malignen Cystosarcome zeigten im Schnitt eine Größe von 5,6 cm Durchmesser (49 Werte von 72 Fällen).

Beim Vergleich cytomorphologisch benigner und maligner Cystosarcome bestätigt die Untersuchung die Größendifferenz der Mittelwerte für den Tumordurchmesser. Im Einzelfall besitzt die Korrelation, kleiner Tumor gleich benigne und großer Tumor gleich maligne, jedoch keine Gültigkeit.

Autor	Jahr	n	benigne	intermediär	maligne
McDIVITT et al	1967	73	4,6 cm	-	6,2 cm
HART et al	1978	26	5,6 cm	-	9,3 cm
PIETRUSZKA u. BARNES	1978	42	4,4 cm	4,5 cm	6,5 cm
CHRISTENSEN et al	1982	19	6 cm	12 cm	7 cm
eigene Untersuchung	1987	134	4,5 cm	5,7 cm	5,6 cm

Tabelle 4: Durchschnittliche Größe benigner, intermediärer und maligner Cystosarcome in der Literatur sowie eigene Ergebnisse

7.5 Geschlechtsverhältnis

Das Cystosarcoma phylloides wird fast ausschließlich bei Frauen gefunden. Das Cystosarcom des Mannes gilt in der Literatur als ausgesprochene Rarität. CONTARINI et al (1982) sprechen von 5 Fällen in der gesamten Literatur, davon finden sich 3 bei LEE und PACK (1931) und einer bei REINGOLD und ASCHER (1970).

In den untersuchten 134 Fällen des Mammaregisters und der Mammakartei des Pathologischen Institutes der Städtischen Kliniken Fulda waren in 133 Fällen Frauen betroffen.

Ein Cystosarcoma phylloides wurde bei einem 63jährigen Mann diagnostiziert. Es handelt sich um einen dystopen Mammatumor im Bereich der linken Clavicula, der intraoperativ vom Periost der Clavicula scharf abgelöst werden mußte. Histologisch lag ein benignes Cystosarcoma phylloides mit einem lipomatösen Stroma vor.

7.6 Alter

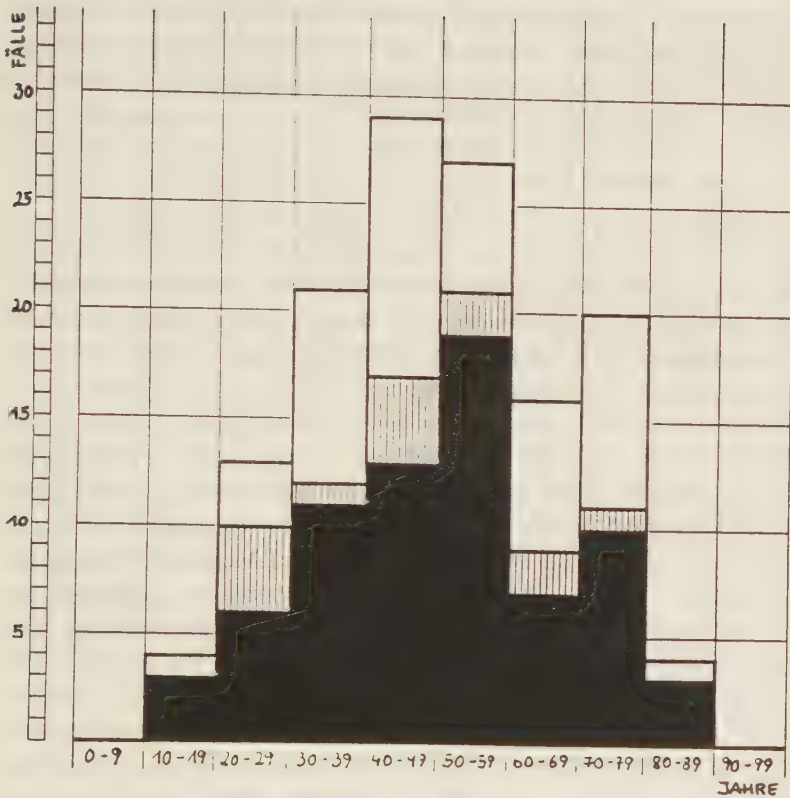


Abbildung 8: Einteilung der 134 Fälle mit Cystosarcoma phylloides der Mammakartei und des Mammaregisters in Altersklassen unter Berücksichtigung der cytomorphologischen Dignität

Nach BÄSSLER (1978) gibt es als Prädispositionsalter für das Cystosarcoma phylloides zum einen die Adoleszenz und zum anderen das 5. Dezennium. RÜEGG und SULSER (1975) geben als Altersgipfel die

5. und 6. Lebensdekade an. Andere Autoren bewegen sich mit ihren Ergebnissen für den Altersdurchschnitt der Patienten bei Diagnosestellung in diesem Rahmen: BLUMENCRANZ et al (1978) 45 Jahre; BLICHERT- TOFT et al (1975) 49,0 Jahre; BROWDER et al (1978) 45 Jahre; PIETRUSZKA und BARNES (1978) 44,3 Jahre; MAIER et al (1968) 45 Jahre sowie HALVERSON und HORI (1974) 60 Jahre. Lediglich SCHMIDT (1981) gibt bei 27 Cystosarcomen ein niedrigeres Durchschnittsalter von 36,5 Jahren an.

Im Prinzip kann das Cystosarcoma phylloides in jedem Lebensalter gefunden werden. Die jüngste Patientin ist mit einem Alter von neunzehn Jahren von SINGH (1982) beschrieben worden.

Die Mehrzahl der Autoren beobachtet beim Vergleich des Altersdurchschnittes benigner Cystosarcome mit dem maligner Fälle einen Unterschied von mehreren Jahren. Bei McDIVITT et al (1967) haben die Patienten mit malignem Cystosarcom im Durchschnitt ein um 3 Jahre höheres Alter als diejenigen mit benignem Cystosarcom. RÜEGG und SULSER (1975) registrieren als Altersdurchschnitt für die benignen Cystosarcome 40,5 Jahre, für die malignen 46,5 Jahre und für die "borderline"-Gruppe 60,7 Jahre.

CHRISTENSEN et al (1984) messen einen Altersdurchschnitt von 42 Jahren für ihre benignen und von 58 Jahren für die malignen und "borderline" Fälle. PIETRUSZKA und BARNES (1978) geben 42,5 Jahre für das benigne Cystosarcoma phylloides und 44,5 Jahre für das maligne Cystosarcom als Durchschnittsalter bei Diagnosestellung an. Andere Autoren liefern ähnliche Werte (HART et al, 1978; BÄSSLER, 1978; AL-JURF et al, 1978).

AL-JURF et al (1978) und NORRIS und TAYLOR (1967) machen darauf aufmerksam, daß nicht nur ein Altersunterschied zwischen den Gruppen der histomorphologisch benignen und malignen Cystosarcome besteht, sondern daß auch diejenigen Tumoren, die im späteren Verlauf klinisch maligne werden, sprich metastasieren, bei Diagnosestellung ein höheres Durchschnittsalter aufweisen als die nicht-metastasierenden. NORRIS und TAYLOR (1967) führen für die

nicht-metastasierenden Cystosarcome 41,0 Jahre an, für die metastasierenden 48,9 Jahre. AL-JURF et al (1978) nennen einen Altersdurchschnitt von 44 Jahren für Patienten ohne Metastasierung gegenüber 47 Jahren bei metastasierendem Cystosarcoma phylloides.

In allen 134 Fällen des Mammaregisters und der Mammakartei des Pathologischen Institutes der Städtischen Kliniken Fulda war das Alter der Patienten bekannt. Das durchschnittliche Alter aller 134 Cystosarcome bei Diagnosestellung beträgt 48,1 Jahre. Für die 121 Fälle des Mammaregisters stellt sich ein Alter von durchschnittlich 47,9 Jahren heraus, für die 13 Cystosarcome der Mammakartei von 49,7 Jahren.

Wenn die 134 Fälle mit Cystosarcoma phylloides nach Dignitätsklassen in benigne, "borderline" und maligne aufgeteilt werden, zeigt sich für die Fraktion der benignen Cystosarcome ein Durchschnittsalter von 51,0 Jahren, für die "borderline"-Gruppe von 41,9 Jahren und für den Block der malignen Cystosarcome von 50,4 Jahren. Ein Altersunterschied zwischen dem Durchschnittsalter maligner und nicht-maligner Tumoren, wie er in der Literatur beschrieben ist, tritt nur dann zutage, wenn man zur Gruppe der benignen Cystosarcome die "borderline"-Tumoren hinzurechnet. Dann ergibt sich eine geringe Altersdifferenz von 48,9 Jahren der benignen und "borderline"-Cystosarcome gegenüber 50,4 Jahren für die malignen Cystosarcome (siehe Tabelle 5).

Durchschnittsalter der Patienten bei Diagnosestellung in Jahren

1. Einteilung nach cytomorphologischer Dignität des Tumors

Autor	Jahr	n	benigne	inter- mediär	maligne	Differenz
McDIVITT et al	1967	73	43 J.	-	46 J.	3 J.
RÜEGG und SULSER	1975	58	40,5 J.	60,7 J.	46,5 J.	6 J.
PIETRUSZKA und BARNES	1978	42	42,5 J.	49,8 J.	44,5 J.	2 J.
HART et al	1978	26	48 J.	-	48 J.	0
CHRISTENSEN et al	1984	19	42 J.	58 J.		16 J.
eigene Unter- suchungen	1987	134	51,0 J.	41,9 J.	50,4 J.	- 0,6 J.
		134	48,9 J.		50,4 J.	1,5 J.

2. Einteilung nach klinischem Verlauf

Autor	Jahr	n	nicht-meta- stasierend	metasta- sierend	Differenz
NORRIS und TAYLOR	1967	94	41,0 J.	48,9 J.	7,9 J.
AL-JURF et al	1978	18	44 J.	47 J.	3 J.

Tabelle 5: Altersdurchschnitt benigner, intermediärer und maligner Cystosarcome

8 DAS JUVENILE CYSTOSARCOMA PHYLLOIDES

Bereits TREVES und SUNDERLAND beobachteten 1951 bei der Untersuchung ihrer 77 Fälle 3 Cystosarcome bei jungen Frauen unter 20 Jahren. LESTER und STOUT (1954) beschrieben unter ihren 58 Cystosarcomen 6 Fälle in der Altersgruppe zwischen 12 und 18 Jahren.

Von diesen insgesamt 9 Fällen in der zweiten Lebensdekade wurde nur einer als cytomorphologisch maligne eingeschätzt, dessen klinischer Verlauf sich jedoch als gutartig herausstellte.

GIBBS et al (1966) diagnostizierten ein weiteres cytomorphologisch malignes Cystosarcoma phylloides bei einer 12jährigen Patientin, RISSANEN et al (1968) gleichfalls ein cytomorphologisch malignes Cystosarcom bei einer 18jährigen. Beide Krankheitsverläufe waren nach radikaler Mastektomie (GIBBS), respektive Lokalexcision (RISSANEN) recidiv- und metastasenfrei. AMERSON (1969) schildert 7 Fälle mit Cystosarcoma phylloides in der Altersgruppe unter 18 Jahren, die sämtlich morphologisch wie klinisch benigne waren.

Die geringe Fallzahl für das juvenile Cystosarcoma phylloides führte dazu, daß keine klinisch malignen Verläufe beobachtet wurden, und dieser Tumor generell als klinisch gutartig eingeschätzt wurde (WULSIN, 1960).

Diese Annahme wurde 1975 von HOOVER et al widerlegt, die ein außerordentlich aggressiv und schnell wachsendes Cystosarcoma phylloides bei einer 14jährigen Patientin diagnostizierten. Der cytomorphologisch maligne Tumor führte über 2 Recidive und eine rapide Metastasierung in den Rücken und in die Lunge der Patientin zum Tode. Während das durchschnittliche Intervall zwischen Initiatherapie und Tod infolge Metastasierung beim Cystosarcoma phylloides rund 30 Monate beträgt (KESSINGER et al, 1972) verstarb die Patientin innerhalb von 15 Monaten nach der ersten Therapie. Die für das Wachstum des Tumors angegebene Verdoppelungszeit von Recidiv und Metastase ist mit einem Wert von

3 bis 5 Tagen außerordentlich kurz. Dieser bemerkenswerte Fall führte zu einer grundlegenden Veränderung bei der Betrachtungsweise des juvenilen Cystosarcoma phylloides.

SINGH (1982) beschreibt ein Cystosarcom bei einer neuneinhalb jährigen Patientin; dies ist bisher die jüngste Patientin mit einem Cystosarcoma phylloides in der Literatur. In einer Literaturzusammenfassung gibt dieser Autor insgesamt 41 Fälle mit Cystosarcoma phylloides mit einem Alter von unter 20 Jahren an. Nach AMERSON (1970) sind ca. 5 % aller Cystosarcome in der Altersgruppe unter 20 Jahren zu finden.

Für das oft außerordentlich schnelle Wachstum des juvenilen Cystosarcoma phylloides geben WULSIN (1960) und AMERSON (1970) hormonelle Faktoren an. ANDERSSON et al (1978) finden in 2 von 8 Fällen - einem Viertel - eine Koinzidenz von Cystosarcoma phylloides und Gravidität.

Unter den 134 Fällen der Mammakartei und des Mammaregisters fanden sich 4 Cystosarcome mit einem Patientenalter von unter 20 Jahren. Das entspricht einem Prozentsatz von 3,0 %. Die Patientinnen waren bei Diagnosestellung 12, 14, 18 und 19 Jahre alt. Einmal wurde ein cytomorphologisch benignes Cystosarcoma phylloides diagnostiziert, dreimal ein Cystosarcoma phylloides malignum. Die 4 Fälle sind im einzelnen kurz beschrieben:

Eigene Kasuistik:

1. Das benigne Cystosarcom wurde bei der 12jährigen Patientin beobachtet, der Tumor hatte sich in einem Zeitraum von 6 Wochen entwickelt, die Größe des Cystosarcoms ist nicht dokumentiert.
2. Bei der 18jährigen Patientin wurde ein malignes Cystosarcoma phylloides mit Übergang in ein riesenzellbildendes Stromasarcom diagnostiziert. Der Tumor sei laut Anamnese rasch gewachsen

und hatte bei Diagnosestellung die Ausmaße 12 x 8 x 8 cm. Sein Gewicht betrug 380 g. Im Inneren des von einer Pseudokapsel umgebenen Tumors fanden sich Nekrosen und Hämorrhagien. Es wurden eine Infiltration des umgebenden Gewebes sowie zahlreiche Mitosen beobachtet.

3. Die 19jährige Patientin wies ein adenolipomatöses Hamartom mit Ausbildung eines Cystosarcoma phylloides benignum et malignum auf. Das Excisat hatte eine Größe von 4 x 2,5 cm. Das unterschiedlich differenzierte Cystosarcoma phylloides hatte eine hohe Mitoserate sowie atypische Mitosen und zeigte ein infiltratives Wachstum. Ein solches adenolipomatöses Hamartom mit Ausbildung eines Cystosarcoma phylloides gilt als ausgesprochene Rarität und konnte in der bearbeiteten Literatur nicht gefunden werden.
4. Besondere Beachtung verdient weiterhin der Fall der 14jährigen Patientin. Das Cystosarcoma phylloides der linken Mamma wurde zunächst durch Lokalexcision entfernt und histologisch als zellreiches Fibroadenom eingeordnet. In einem Zeitraum von weniger als 2 Jahren entwickelten sich hintereinander insgesamt 9 Recidive dieses Tumors, der teils als Cystosarcoma phylloides malignum und teils als intermediäres Cystosarcom eingestuft wurde. Die Recidive wiesen ein rapides Wachstum auf, bei einem Recidiv wurde eine Größe von 12 x 7 x 7 cm gemessen. Alle Recidive wurden chirurgisch therapiert. Trotz mehrfachen radikalen chirurgischen Eingreifens mit Entfernung von Teilen des M. pectoralis major, der Mm. intercostales sowie des Periosts der 3. bis 5. Rippe konnten weitere Tumorrecidive nicht verhindert werden. Zusätzlich zur chirurgischen Therapie wurde eine Radiatio durchgeführt. Nach einer Recidivfreiheit von ungefähr zwei Jahren im Anschluß an die operative Entfernung des 9. Recidivs entwickelte sich erneut im Bereich einer Operationsnarbe ein malignes Cystosarcoma phylloides mit Übergang in ein Stromasarcum und Teilen eines malignen Hämangioendothelioms. Eine Metastasierung des Tumors war bis dahin nicht beobachtet worden. Das weitere Schicksal der Patientin ist nicht bekannt.

Auffällig in den geschilderten vier Fällen ist das außerordentlich schnelle Wachstum des juvenilen Cystosarcoma phylloides. Sowohl die Frequenz von 3,0 % als auch die kurze Anamnese sind mit den Angaben der Literatur im Einklang.

Bemerkenswert sind besonders die Fälle 3 und 4: das Hamartom mit Ausbildung eines malignen Cystosarcoma phylloides und das zehnmal recidivierende Cystosarcom mit Übergang in ein Stromasarcom und Anteilen eines malignen Hämangioendothelioms. Die gesicherten 10 Recidive trotz eingreifender chirurgischer Therapie stellen die These der Recidiventstehung beim Cystosarcoma phylloides als Folge einer inadäquaten Tumorexcision in Frage.

In diesen Fällen liegt die Annahme neoplastischer Tumoren nahe, die als Recidive imponieren, aber in Wirklichkeit multizentrische Neubildungen sind, die sich ähnlich den plurifokalen multiplen Fibroadenomen im Stroma der Mamma entwickeln.

Autoren	Jahr	n	Alter	benigne	"border- line"	maligne	Recidiv,	Metastasie- rung
TREVES et al	1951	3	15-19	2	-	1	-	-
LESTER et al	1954	6	12-18	6	-	-	1	-
NARYSHKIN et al	1964	1	21	-	-	1	-	-
GIBBS et al	1966	1	12	-	-	1	-	-
AMERSON	1969	7	-18	7	-	-	-	-
SIMPSON	1969	1	13	?				
NAMBIAR et al	1974	25	-20					
HOOVER et al	1975	1	14	-	-	1	2	1
ANDERSON et al	1978	8	-25	7	-	1	-	-
STROMBERG et al	1978	2	-15					
PIETRUSZKA et al	1978	3	-16	2	-	1	1	-
SINGH et al	1982	2	-20	1	-	?	?	
eigene Befunde	1987	4	12-19	1	-	3	1	-

Tabelle 6: Zusammenstellung von Fällen mit juvenilem Cystosarcoma phylloides

9 HISTOPATHOLOGISCHE KRITERIEN DER MALIGNITÄT IM SCHRIFTTUM

Zahlreich sind die Versuche, an Hand der verschiedensten makroskopischen und mikroskopischen Parameter des Cystosarcoma phylloides eine Aussage über die Dignität dieses Tumors zu erzielen. Bis heute ist es nicht in jedem Einzelfall gelungen, mit Hilfe der Histologie eine sichere Prognose über den klinischen Verlauf zu stellen (WEST et al, 1971; AL-JURF et al, 1978; LINDQUIST et al, 1982; HART et al, 1978, RÜEGG und SULSER, 1975; KESSINGER et al, 1972). Die Schwierigkeit einer Vorhersage über den klinischen Verlauf des Tumors, besonders im Hinblick auf eine spätere Metastasierung, durchzieht die gesamte neuere Literatur zum Thema Cystosarcoma phylloides.

Da sich der Tumor oft nicht in das Schema "benigne - maligne" einordnen läßt, hat die von TREVES und SUNDERLAND (1951) für das Cystosarcoma phylloides eingeführte Grenzfallgruppe der Malignität - auch "borderline"-Gruppe oder intermediäre Gruppe genannt - bis heute in der Literatur einen festen Platz.

Beim Cystosarcoma phylloides stimmt in vielen Fällen die cyto- und histomorphologische Diagnose nicht mit dem klinischen Verlauf überein. So wird zum einen über eine Metastasierung cytomorphologisch benigner Cystosarcome berichtet (LESTER und STOUT, 1954; MAIER et al, 1968; NORRIS und TAYLOR, 1967; ROSS, 1954; TREVES, 1964). Zum anderen steht fest, daß nur ein geringer Teil der cytomorphologisch als maligne eingeschätzten Cystosarcome letztendlich sich auch klinisch maligne verhält (DYER et al, 1966).

TREVES und SUNDERLAND (1951) gaben in ihrer Studie Pleomorphie der Zellen, eine ausgeprägte fokale Zellularität ("marked focal cellularity") und eine hohe Mitosehäufigkeit als Indikatoren der Malignität an.

Als drei Jahre später LESTER und STOUT (1954) an Hand dieser Kriterien 58 eigene Fälle beurteilten, fanden sie, daß der Primärtumor von fünf metastasierenden Cystosarcomen nur in zwei Fällen der cytologisch malignen Gruppe zuzuordnen war. In zwei weiteren Fällen lag der Metastasierung ein Cystosarcom der Grenzfall-Gruppe zugrunde, einmal ein cytomorphologisch benignes Cystosarcom. Mit diesen Ergebnissen wurde die Validität der Kriterien von TREVES und SUNDERLAND in Frage gestellt.

NORRIS und TAYLOR (1967) zeigten, daß die Wahrscheinlichkeit eines Recidivs oder einer Metastasierung mit folgenden vier Kriterien positiv korreliert: Mitoserate, infiltrativer Tumorrand, Tumorgroße und zelluläre Atypie. Neu in dieser Arbeit ist die Angabe quantitativer Werte für die Mitosehäufigkeit und die Beurteilung der Randkonturen des Cystosarcoma phylloides. Die Autoren belegten, daß Tumoren mit einer eindeutigen Begrenzung ("geschlossener Tumorrand") eine niedrigere Malignität aufweisen als solche mit randlicher Infiltration. Im Gegensatz zu TREVES und SUNDERLAND (1951) geben NORRIS und TAYLOR (1967) die Tumorgroße als Malignitätskriterium an. Bei Begutachtung der oben erwähnten vier Faktoren lasse sich laut NORRIS und TAYLOR (1967) die klinische Malignität des Cystosarcoma phylloides am besten abschätzen.

Nachdem OBERMAN 1965 ein metastasierendes Cystosarcom mit einem Primärtumor von 2 cm Durchmesser beschrieben hatte, wurde die Tumorgroße als Malignitätskriterium in Frage gestellt.

KESSINGER et al stellten 1972 in einer Zusammenfassung von 67 metastasierenden Cystosarcomen heraus, daß es keine zuverlässigen Indikatoren für die Malignitätsbeurteilung gibt, daß jedoch Mitosehäufigkeit, Tumorrand und zelluläre Atypie am präzisesten sind.

McDIVITT et al heben 1967 die erhöhte Zellularität des Stroma und die zelluläre Pleomorphie als wichtige Malignitätsfaktoren hervor. Ihre Ansicht stimmt mit den Ergebnissen von TREVES und SUNDERLAND (1951) überein. Im Unterschied zu diesen halten sie jedoch

eine Grenzfallgruppe der Malignität bei der Beurteilung ihrer Cystosarcome für entbehrlich und teilen lediglich in benigne und maligne Tumoren ein.

Im Jahre 1968 berichten MAIER et al von zellulärer Atypie, Tumorrang, Mitosehäufigkeit und einem Überwiegen der Mesenchymkomponente gegenüber dem Epithelanteil im Tumor ("stromal overgrowth") als entscheidenden Kriterien zur Beurteilung der Malignität.

WEST et al (1971) stellten in ihrer Studie von 29 Fällen die geringe Übereinstimmung von cytomorphologischer Malignität und klinisch malignem Verlauf heraus.

Im Jahre 1974 entwickeln HALVERSON und HORI-RUBAINA ein scharfes diagnostisches Raster zur Einteilung der Cystosarcome in die drei Dignitätsklassen benigne, "borderline" und maligne. Sie stellen mit ihrer "3-Pfeiler-Diagnostik" die besondere Bedeutung der Mitosehäufigkeit im Zusammenspiel mit der Beurteilung von Tumorrang und zellulärer Atypie heraus und ordnen erstmals einer bestimmten Mitoseanzahl in einem genormten Tumoreal eine definierte Dignität zu (0-4 Mitosen = benigne, 5-9 Mitosen = "borderline", 10 und mehr Mitosen = maligne).

RÜEGG und SULSER bestätigen 1975 in ihrer Analyse von 58 Fällen die Validität der Einteilung von HALVERSON und HORI, während BLICHERT-TOFT im selben Jahr hohe Stromazellularität, Zellpolymorphie und Mitoserate als wichtige diagnostische Kriterien herausstellt.

PIETRUSZKA und BARNES (1978) unterstützen die von HALVERSON und HORI (1974) definierten Kriterien, betonen jedoch, daß keiner der drei Faktoren, Mitosehäufigkeit, zelluläre Atypie und Tumorrang bei alleiniger Betrachtung verlässlich ist.

Demgegenüber akzentuieren BLUMENCRANZ und GRAY (1978) bei Anwendung der selben Kriterien die hohe Validität jedes einzelnen Parameters. Sie sind der Ansicht, bereits auf Grund eines

Kriteriums, also entweder hohe Mitoserate oder starke zelluläre Atypie oder infiltrativer Tumorrand, auf die Malignität des Cystosarcoma phylloides schließen zu können.

AL-JURF et al (1978) untersuchen als Malignitätsindikatoren zelluläre Pleomorphie, Mitosehäufigkeit, Hyperzellularität und Tumorgroße. Sie fassen zusammen, daß weder Makroskopie noch Mikroskopie eine sichere Vorhersage über den klinischen Verlauf eines Cystosarcoma phylloides geben können. Allein kleine Tumoren und solche mit geringer zellulärer Atypie hätten eine bessere Prognose als die übrigen Cystosarcome.

BROWDER et al (1978) kommen bei der Analyse ihrer 26 cytomorphologisch malignen Cystosarcome zu der Feststellung, daß die Größe des Tumors ein entscheidender Faktor für die Einschätzung des klinischen Verlaufs sein müsse. Von den 26 malignen Cystosarcomen metastasierten letztendlich sechs Fälle, bei allen sechs hatte der Primärtumor einen Durchmesser von mindestens 7 cm.

GOGAS (1979) belegt die geringe Übereinstimmung von Histologie und Klinik mit dem Hinweis, daß verschiedentlich cytomorphologisch benigne Tumoren metastasierten, während cytomorphologisch maligne Cystosarcome oft eine gute Prognose hätten.

VORHERR (1982) stellt die gebräuchlichsten Kriterien der Malignität zusammen und gibt dabei hohe Stromazellularität, große zelluläre Atypie, hohe Mitoserate, invasiven Tumorrand und Überwiegen des Mesenchyms gegenüber der Epithelkomponente ("stromal overgrowth") als für die Malignität entscheidend an.

In einer Publikation von 26 Fällen untersuchen WARD und EVANS (1986) folgende makroskopischen und mikroskopischen Parameter im Hinblick auf die Prognose des Cystosarcoma phylloides: Tumorgroße, Tumornekrose, Mitoserate, Stromazellularität, Kerngröße und Kernpolymorphie, spezielle Stromaformen wie Osteo- und Liposarcom und das sog. stromal overgrowth. Lediglich "stromal overgrowth"

und Tumornekrosen ließen sich als Indikatoren der Malignität verifizieren.

Als "stromal overgrowth" wird von WARD ein solches Überwiegen der Mesenchymkomponente über die Epithelanteile definiert, daß bei 4facher Vergrößerung in einem Gesichtsfeld (sog. "low-power-field") keine Epithelstrukturen mehr aufzufinden sind. In den sieben klinisch malignen Fällen mit letalem Ausgang fand WARD sechsmal ein solches "stromal overgrowth". Nur in einem klinisch nicht malignen Tumor wurde "stromal overgrowth" falsch positiv ermittelt. WARD und EVANS stimmen in dieser Beziehung mit HART, BAUER, OBERMAN 1978 überein, die das "stromal overgrowth" neben Mitosehäufigkeit, Kernanaplasie und Riesenzellbildung für einen entscheidenden Malignitätsindikator und eine Vorbedingung für eine Metastasierung hielten.

Versucht man nun aus dieser chronologischen Schilderung des cytomorphologischen Malignitätsbegriffes diejenigen Autoren mit übereinstimmenden Ergebnissen zusammenzufassen, so ergeben sich im wesentlichen drei Fraktionen:

1. Die erste Gruppe mit McDIVITT et al (1967), HART, BAUER, OBERMAN (1978) und SCHMIDT et al (1981), belegt in ihren Studien eine klare Korrelation von Histologie und Klinik. Sie sieht sich in der Lage, das Cystosarcoma phylloides als benigne oder maligne unter Verzicht auf eine Grenzfallgruppe der Malignität einzustufen. Keines ihrer cytomorphologisch benignen Cystosarcome weist einen klinisch malignen Verlauf auf.
2. Der zweite Block, bestehend aus TREVES und SUNDERLAND (1951), OBERMAN (1965), HALVERSON und HORI (1974), RÜEGG und SULSER (1975), PIETRUSZKA und BARNES (1978) sowie BÄSSLER (1980), bejaht gleichfalls die Korrelation zwischen Histologie und Klinik, ist aber nicht in der Lage, jedes Cystosarcoma phylloides als eindeutig benigne oder maligne zu klassifizieren. Diese Autoren befürworten die "borderline"-Klasse für histologisch nicht-eindeutig klassifizierbare Cystosarcome.

3. LESTER und STOUT (1954), NORRIS und TAYLOR (1967), WEST et al (1971), BLICHERT-TOFT et al (1975), AL-JURF et al (1978), BLUMENCRANZ und GRAY (1978) und LINDQUIST et al (1982) bilden eine dritte Autorengruppe. Sie findet in ihren Analysen keine enge Beziehung zwischen cytomorphologischem Aspekt und klinischen Verlauf des Cystosarcoma phylloides.

Eine Untergruppe in dieser dritten Abteilung bilden BLICHERT-TOFT et al (1975) und NORRIS und TAYLOR (1967). Sie verneinen die definitive Zuordnung eines Cystosarcomas zu einer Malignitätsklasse, geben aber Kriterien an wie hohe Mitoserate, starke zelluläre Atypie und infiltrierenden Tumorrand, die die Wahrscheinlichkeit einer klinischen Malignität erhöhen.

Ursächlich können für diese verwirrende Vielfalt teils konträrer Ergebnisse zum Thema Dignität des Cystosarcoma phylloides zwei Faktoren in Betracht gezogen werden:

1. Zum einen muß auf die besondere Problematik solcher Untersuchungen hingewiesen werden, die sich mit der Korrelation von histologischem Bild und möglichem klinischen Krankheitsverlauf befassen. Da die überwiegende Mehrzahl der Patienten mit Cystosarcoma phylloides sich einer chirurgischen Therapie unterzieht, kann kaum eine Aussage über den Verlauf nicht-therapierter Fälle gemacht werden. Lediglich bei Versagen der chirurgischen Therapie kann ein klinisch maligner Verlauf festgestellt werden. Ob bei Recidivfreiheit und ausbleibender Metastasierung die durchgeführte Therapie oder die Benignität des Tumors für den gutartigen Verlauf verantwortlich ist, kann im Einzelfall nicht festgestellt werden.

Die unterschiedliche chirurgische Therapie, Lokalexcision, einfache Mastektomie, subcutane Mastektomie und modifizierte radikale Mastektomie, erschwert überdies ein Einblick in die Beziehung zwischen Histologie und Klinik.

2. Zum anderen seien die besonderen technischen Schwierigkeiten erwähnt, die aus der histologischen Variabilität des Cystosarcoma phylloides entspringen. Die Heterogenität in ein und demselben Cystosarcom macht eine außerordentlich sorgfältige Beurteilung nötig. In der Literatur wird dazu die Meinung vertreten, daß die cytomorphologisch malignen Areale eines Cystosarcoma phylloides so klein sein können, daß sie bei der Untersuchung entweder übersehen werden oder dem Auge des Pathologen aufgrund der ausschnitthaften Betrachtung des Tumors unter dem Mikroskop verborgen bleiben (TREVES und SUNDERLAND, 1951; LESTER und STOUT, 1954; OBERMAN, 1965; HAAGENSEN, 1971; BLICHERT-TOFT et al, 1975).

10 EIGENE UNTERSUCHUNGEN ZUR MITOSERATE UND IHRE BEDEUTUNG FÜR DIE MALIGNITÄT DES CYSTOSARCOMA PHYLLOIDES

10.1 Literaturübersicht

Erste Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen einer hohen Anzahl von Mitosen im Gewebe und der Malignität des Cystosarcoma phylloides finden sich in der Arbeit von TREVES und SUNDERLAND (1954).

Systematische Untersuchungen zur Mitosehäufigkeit wurden von NORRIS und TAYLOR (1967) durchgeführt.

In ihrer Studie haben sie die Mitosen bei 40facher Vergrößerung unter dem Mikroskop gezählt. Per definitionem wird ein solches Gesichtsfeld bei 40facher Vergrößerung als sog. high-power-field bezeichnet. NORRIS und TAYLOR zählten jeweils zehn Gesichtsfelder bei 40facher Vergrößerung, das heißt zehn "high-power-fields", aus und bestimmten in diesem Areal die Anzahl der Mitosen. Die Mitoserate als Maß für die Häufigkeit der Mitosen in einem Tumor ist somit definiert als Anzahl der Mitosen pro 10 "high-power-fields" (Mitosen/10 HPF).

Erstmals konnten die beiden bei der Untersuchung ihrer 94 Fälle belegen, daß die so ermittelte Mitoserate eines Cystosarcoma phylloides mit der Wahrscheinlichkeit eines späteren Recidivs oder einer Metastasierung positiv korreliert.

Im einzelnen fanden sie in ihrem Untersuchungsgut bei Tumoren mit einer Mitoserate von 0 - 3 Mitosen/10 HPF innerhalb einer Nachsorgezeit von über 15 Jahren keinen einzigen Verlauf mit einer Metastasierung.

Erst bei einer Mitosehäufigkeit von 4 Mitosen/10 HPF entdeckten sie das erste Cystosarcoma phylloides, welches im späteren Verlauf metastasierte.

Mit weiterem Anstieg der Mitoserate häuften sich dann die Cystosarcome, welche in der Nachsorgezeit recidivierten oder metastasierten. Bei einer Mitoserate von mehr als 20 Mitosen/10 HPF betrug die Häufigkeit der Recidive 55 %, die der Metastasen 44 %.

Tabelle 7 von NORRIS und TAYLOR (1967) belegt den Anstieg der Recidiv- und Metastasenhäufigkeit bei zunehmender Mitoserate des Tumors:

Mitoserate (in 10 HPF)	Anzahl der Patienten	Recidiv Nr. %	Metastase Nr. %
0 - 2	23	4 17	0
3 - 4	11	2 18	2 18
5 - 8	13	4 31	2 15
9 - 12	12	5 42	2 17
13 - 16	9	4 44	2 22
17 - 20	10	4 40	3 30
über 20	9	5 55	4 44

total	87	28	15

Tabelle 7: Korrelation von Mitoserate zu Recidiv und Metastase bei Cystosarcoma phylloides von NORRIS und TAYLOR (1967)

Von diesen Ergebnissen ausgehend, postulierten sie, daß die Mitoserate - neben den von ihnen gleichfalls untersuchten Kriterien Tumorrand, Tumorgroße und zelluläre Atypie - ein entscheidendes Kriterium für die Malignität des Cystosarcoma phylloides darstellen muß.

Diese These stellt insofern eine revolutionäre Neuerung für die Beurteilung des Cystosarcoma phylloides dar, da in allen Studien, die vor der Arbeit von NORRIS und TAYLOR erschienen sind, - neben der zellulären Atypie - kein sicheres cyto- oder histomorphologisches Kriterium für die Malignität der Cystosarcome angegeben wurde.

Die Untersuchung von MAIER et al (1969) bestätigt die Ergebnisse von NORRIS und TAYLOR dahingehend, daß auch sie in keinem ihrer 32 Fälle einen klinisch malignen Tumor fanden, der eine Mitoserate von weniger als 4 Mitosen/10 HPF aufwies.

Nachdem die Proportionalität von Mitoserate und Malignität des Cystosarcoma phylloides für ein großes Patientenkollektiv durch NORRIS und TAYLOR belegt worden war, unternahmen es 1974 erstmals HALVERSON und HORI-RUBAINA, einem e i n z e l n e n Tumor an Hand seiner Mitoserate und zwei weiteren Kriterien (Tumorrand und zelluläre Atypie) eine bestimmte Dignität zuzuschreiben.

Ihre Kriterien für die Zuordnung der Cystosarcome in drei Dignitätsklassen sehen folgendermaßen aus:

- | | |
|--|---|
| Cystosarcoma phylloides
benignum | : Tumor mit bis zu 4 Mitosen/10 HPF;
scharfe Randbegrenzung;
keine signifikante Atypie oder
Polymorphie der Zellen. |
| "borderline-type" des
Cystosarcoma phylloides | : Tumor mit 5 - 9 Mitosen/10 HPF;
meist scharfe Begrenzung der
Randabschnitte, selten infiltra-
tives Wachstum;
geringe Atypie und Polymorphie. |

Cystosarcoma phylloides : Tumor mit 10 und mehr Mitosen/
malignum 10 HPF;
vorwiegend infiltratives Wachstum;
deutliche zelluläre Atypie und Poly-
morphie.

Diese "3-Pfeiler-Diagnostik" des Cystosarcoma phylloides, bestehend aus Bestimmung der Mitoserate, Begutachtung der zellulären Atypie und Polymorphie sowie der Beurteilung des Tumorrandes, besitzt bis heute Gültigkeit.

Weitere Arbeiten erbrachten keine entscheidenden Neuerungen für die Bedeutung der Mitoserate und bestätigten die Validität der Einteilung der Cystosarcome nach den von HALVERSON und HORI (1974) definierten Kriterien.

BLICHERT-TOFT et al (1975) stellen nochmals die hohe Mitoserate und das Vorhandensein von a b n o r m e n Mitosen als entscheidendes Kriterium des malignen Cystosarcoma phylloides heraus.

HART, BAUER, OBERMAN (1978) verzichten auf die Angabe einer sog. borderline-Gruppe und geben für den benignen Typus eine d u r c h s c h n i t t l i c h e Mitoserate von bis zu 5 Mitosen/10 HPF pro Tumor an. Für die maligne Variante fanden sie eine durchschnittliche Mitoserate von mehr als 5 Mitosen/10 HPF pro Tumor.

PIETRUSZKA und BARNES (1978) heben die positive Korrelation von Mitosehäufigkeit und Metastasenwahrscheinlichkeit hervor. Im Gegensatz zu NORRIS und TAYLOR (1967) korreliert in ihrer Arbeit die Mitoserate nicht mit der Recidivhäufigkeit. Die hohe Recidivrate ist ihrer Ansicht nach meist auf eine inadäquate Excision des Tumors zurückzuführen.

Bei der Untersuchung ihrer 42 Fälle metastasierten nur solche Cystosarcome, die auf Grund ihrer Mitoserate im Zusammenspiel mit der Begutachtung des Tumorrandes und der zellulären Atypie und Polymorphie als maligne eingestuft worden waren. Alle im späteren Verlauf metastasierenden Cystosarcome wiesen eine Mitoserate von mehr als 10 Mitosen/10 HPF auf.

Zusammengefaßt bestätigen auch PIETRUSZKA und BARNES (1978) die Ergebnisse von HALVERSON und HORI (1974).

LINDQUIST et al (1982) stellen wiederum die Bedeutung von Mitosehäufigkeit, Tumorrand und zellulärer Atypie der Stromakomponente für die Beurteilung der Malignität heraus.

Sie betonen jedoch, daß auch bei Anwendung dieser drei Kriterien nicht in jedem Einzelfall das Metastasierungspotential eines Cystosarcoma phylloides vorhergesehen werden kann.

In ihrer Studie von 10 Fällen mit recidivierendem oder metastasierendem Cystosarcoma phylloides beobachten sie zwei Fälle, bei denen nach den oben erläuterten Kriterien ein benignes Cystosarcom diagnostiziert worden war. In beiden Fällen verstarb der Patient trotz eines cytomorphologisch benignen Primärtumors und einer niedrigen Mitoserate von 3-5 Mitosen/10 HPF an einem metastasierenden Cystosarcoma phylloides.

Diese Feststellung steht im Gegensatz zu den Ergebnissen von PIETRUSZKA und BARNES (1978) und HALVERSON und HORI (1974). Sie wirft erneut die Frage nach der Zuverlässigkeit der von HALVERSON und HORI aufgestellten "3-Pfeiler-Diagnostik" zur Beurteilung der Malignität auf.

10.2 Fragestellung

Nach der von HALVERSON und HORI (1974) erstmals beschriebenen und heute noch aktuellen Einteilung des Cystosarcoma phylloides gibt es - wie oben bereits erläutert - drei Kriterien, an Hand derer der Tumor im Hinblick auf seine Malignität beurteilt wird:

1. die Mitoserate
2. der Tumorrand
3. die zelluläre Atypie und Polymorphie

Erstes Ziel der folgenden Untersuchung ist es, die Validität der Mitoserate als eines der drei entscheidenden Kriterien bei der Bestimmung der Malignität des Cystosarcoma phylloides zu überprüfen.

Zum zweiten soll im Rahmen der von mir durchgeführten Nachuntersuchung festgestellt werden, ob die bei der primären Untersuchung nach den cytomorphologischen Kriterien Tumorrand, zelluläre Atypie und Polymorphie erfolgte Diagnose mit den Ergebnissen einer gründlichen Bestimmung der Mitoserate korreliert.

Schematisch gesehen werden die Kriterien Tumorrand (2.) und zelluläre Atypie und Polymorphie (3.) dem Kriterium Mitoserate (1.) gegenübergestellt, um eine Aussage über die Wertigkeit der Mitoserate im Rahmen der "3-Pfeiler-Diagnostik" des Cystosarcoma phylloides zu machen.

10.3 Material und Methode

Zur Beantwortung dieser beiden Fragen wurde mittels eines Projektionsmikroskopes (Marke Reichert Austria Nr. 359904) im abgedunkelten Raum die Mitoserate bestimmt.

Aus den 134 Fällen mit Cystosarcoma phylloides der Mammakartei und des Mammaregisters wurden im Zuge der Nachuntersuchung 47 Fälle ausgelost. Von diesen 47 Fällen waren bei der Erstuntersuchung 17 als benigne, 23 als maligne und 7 als "borderline" Cystosarcome diagnostiziert worden.

	Cystosarcoma phylloides total	benigne	"borderline"	maligne
Mammakartei und Mammaregister	134	35,8 %	10,5 %	53,7 %
nachuntersuchte Fälle	47	36,2 %	14,9 %	48,9 %

Die Zusammensetzung der 47 ausgelosten Fälle hinsichtlich ihrer Dignität entsprach somit ungefähr der aller 134 Cystosarcome.

Die Mitosen wurden im "high-power-field", das heißt bei 40facher Vergrößerung gezählt. Die Mitoserate wurde - wie allgemein üblich - bestimmt, indem jeweils 10 Gesichtsfelder ausgezählt wurden. Als Definition für die Mitoserate ergibt sich demnach:

$$\text{Mitoserate} = \frac{\text{Anzahl Mitosen}}{10 \text{ HPF}}$$

Pro Fall lagen 2 bis 14 Schnitte des Tumors zur Untersuchung vor.

Die Mitoserate wurde mindestens viermal pro Tumor bestimmt. Vor jeder einzelnen Bestimmung wurden gezielt mitosereiche Areale im

Tumor bei 25facher Vergrößerung gesucht, in denen anschließend 10 nebeneinander liegende Gesichtsfelder bei 40facher Vergrößerung ausgezählt wurden. Letztendlich wurde derjenige Wert als Mitoserate des Tumors definiert, der bei der mindestens vierfachen Bestimmung die höchste Anzahl an Mitosen in 10 Gesichtsfeldern aufwies.

Es handelt sich bei den folgenden Angaben also nicht um eine durchschnittliche Mitoserate, die über die gesamte Ausdehnung des Tumors gemessen wurde, sondern um eine maximale Mitoserate, einen Spitzenwert, der oft nur an einer Stelle des Tumors zu ermitteln war. Es gilt:

Mitoserate des Tumors = maximale Mitoserate

10.4 Fehler und Störfaktoren bei der Ermittlung der Mitoserate

Bevor eine Aussage über die Validität (Gültigkeit) der Mitoserate für die Malignitätsbeurteilung des Cystosarcoma phylloides gemacht werden kann, muß zunächst eine ausreichende Objektivität (Unabhängigkeit vom Untersucher) und Reliabilität (Genauigkeit der Mitosebestimmung) sichergestellt werden.

10.4.1 Maximale Mitoserate

Bei Durchsicht der Literatur fällt auf, daß über die Methode zur Bestimmung der Mitoserate keine oder nur wenige Angaben gemacht werden.

Lediglich die Definition der Mitoserate als Anzahl der Mitosen pro 10 "high-power-fields" (HPF) ist bei allen Autoren einheitlich.

Ob es sich bei den angegebenen Werten um die jeweiligen Durchschnittswerte für einen Tumor, das heißt das arithmetische Mittel mehrerer Untersuchungen, handelt oder um einen einmaligen Maximalwert, ist in fast allen Arbeiten unklar.

Bei der Angabe durchschnittlicher Mitoseraten besteht durch die Mittelwertbildung aus mehreren Einzelmessungen die Gefahr, daß hohe Mitoseraten (10 und mehr Mitosen/10 HPF) in malignen Tumoralen durch niedrige Werte (0-4 Mitosen/10 HPF) in benignen Bezirken kompensiert werden.

Entscheidend für die Diagnose ist jedoch kein fiktiver arithmetischer Mittelwert, sondern die im Einzelfall im Gewebe bestimmte Häufigkeit der Mitosen.

Bei Angabe einer durchschnittlichen Häufigkeit ist zumindest die Berechnung der Standardabweichung durchzuführen, um ein Maß für die Streuung der einzelnen Werte um den Mittelwert zu erhalten.

10.4.2 Verteilung der Mitosen im Tumor

Die 12 Fälle in Abbildung 9 geben ein Beispiel für die heterogene Verteilung der Mitosen innerhalb eines Tumors:

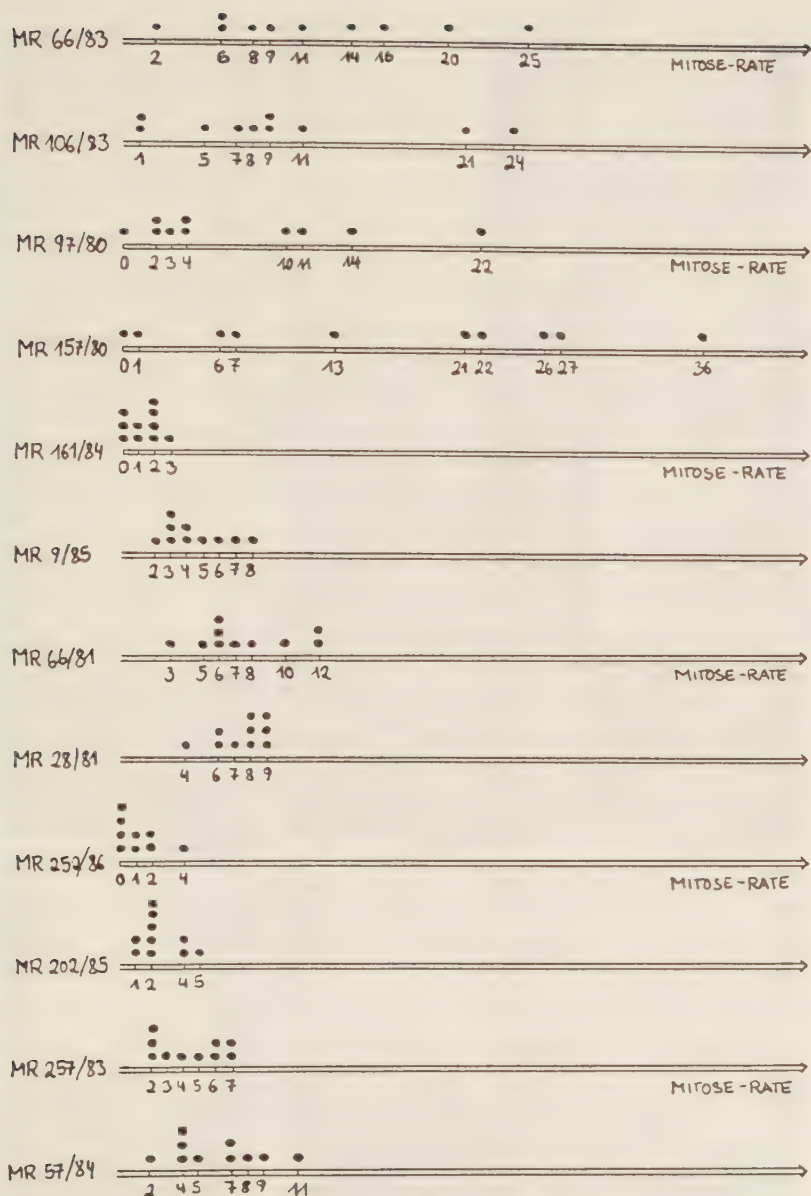
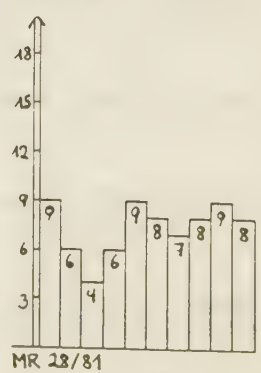
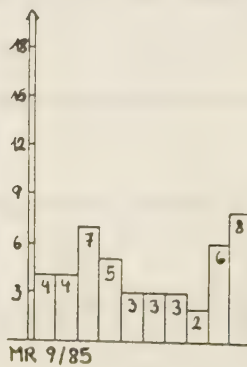
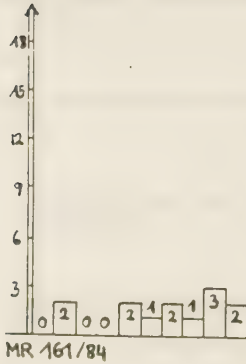
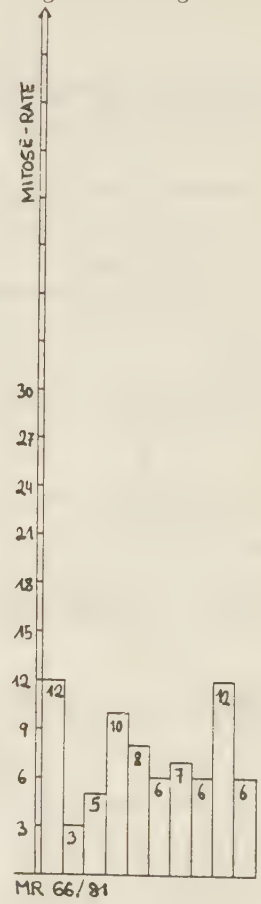
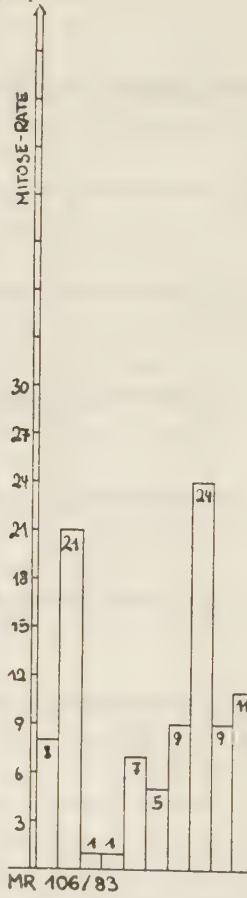
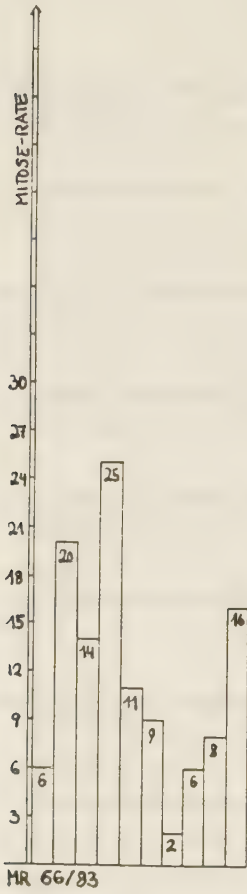


Abbildung 9a: Verteilung der Mitoserate innerhalb eines Cystosarcoma phylloides

Eine andere Art der graphischen Darstellung zeigt Abbildung 9b:



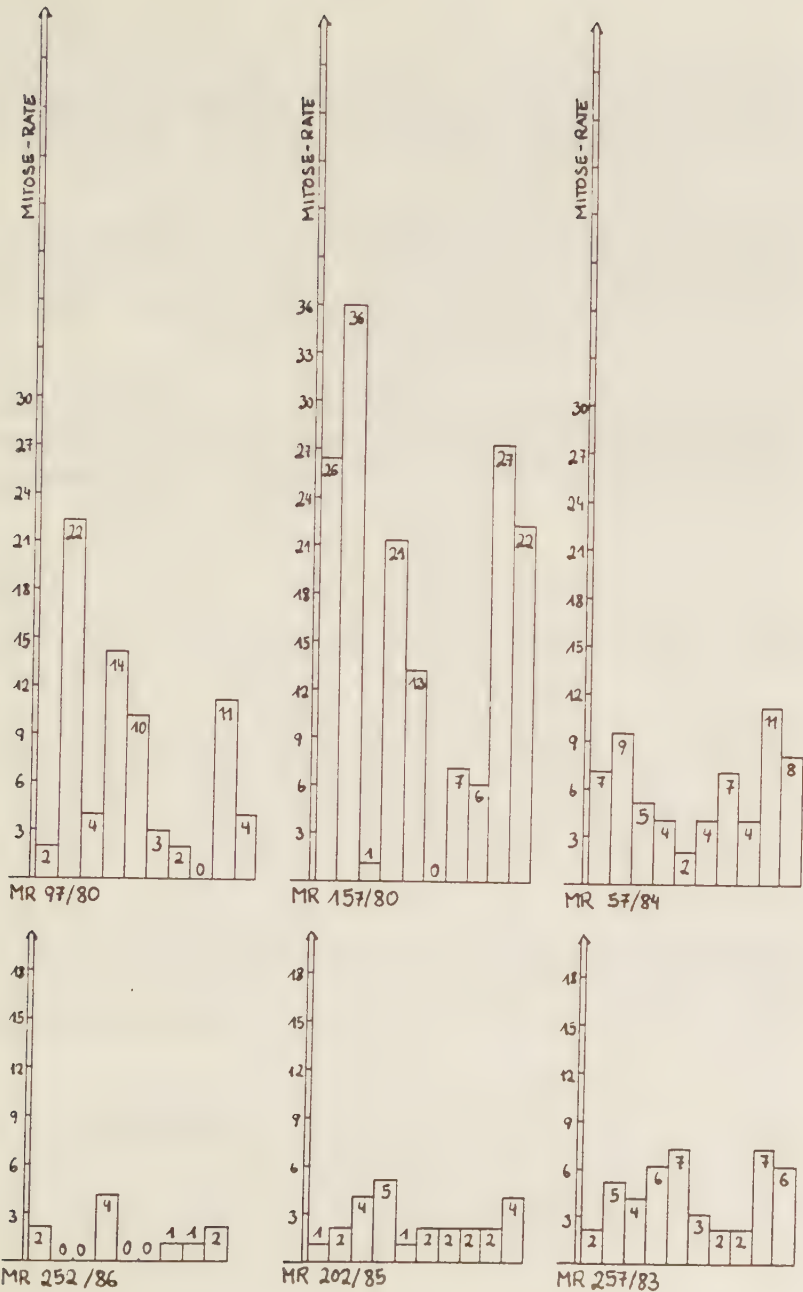


Abbildung 9b: Verteilung der Mitoserate innerhalb eines Cystosarcoma phylloides

Im vorstehenden Diagramm ist für die 12 Cystosarcome die jeweils ermittelte Mitoserate bei 10 Messungen an verschiedenen Stellen ein und desselben Tumors aufgetragen. Es fällt bei einigen Tumoren die ausgesprochen große Streubreite der Mitoserate ins Auge.

Es zeigt sich demnach, daß Cystosarcome, die in einigen Bezirken eindeutig hohe Mitoseraten wie für einen malignen Tumor aufweisen, in anderen Arealen niedrige Mitoseraten zeigen können, wie sie für einen benignen Tumor charakteristisch sind.

Diese starke Variabilität der Mitoserate - wie auch des gesamten cytomorphologischen Bildes - in einem Cystosarcoma phylloides führt zu der Vorstellung, daß die Cystosarcome nicht als homogene, das heißt in allen Arealen gleichförmige Tumoren wachsen.

Vielmehr ist zu vermuten, daß das oftmals "bunte" Bild, das bei den Cystosarcomen angetroffen wird, durch verschiedene, voneinander weitgehend unabhängig wachsende Zonen hervorgerufen wird.

Im Hinblick auf die Mitosehäufigkeit bedeutet dies, daß - wie oben im Beispiel gezeigt - es in einem Tumor nebeneinander Areale hoher Zellteilungsrate und Zonen niedriger Mitoserate gibt. Während die Bezirke mit hoher Mitoserate schnell wachsen, "ruhen" die Zonen mit niedriger Mitoserate und zeigen deshalb nur ein geringes Wachstum.

Besonders wegen dieser heterogenen Verteilung der Mitosen scheint die - bereits unter 10.4.1 geforderte - Angabe einer maximalen Mitoserate sinnvoller und exakter als die Bestimmung eines Durchschnittswertes.

Infolge des inhomogenen Vorkommens der Mitosen besteht die Gefahr, daß maligne Areale mit hoher Mitoserate - besonders dann, wenn sie klein oder im histologischen Präparat nur spärlich vertreten sind - übersehen werden. Eine sehr gründliche Durchsicht des Tumors unter dem Mikroskop ist daher unverzichtbar.

10.4.3 Zelldichte

Ein weiterer Fehler beim Vergleich der Mitoseraten verschiedener Cystosarcome ergibt sich aus der unterschiedlich hohen Zellularität des Tumors.

Da die Mitoserate über das Gesichtsfeld bei 40facher Vergrößerung (HPF) definiert ist, wird bei niedrigem Zellgehalt fälschlicherweise eine relativ zu hohe Mitoserate ermittelt, bei hohem Zellgehalt eine relativ zu niedrige Mitoserate.

Exakterweise - wenn auch technisch kaum durchzuführen - müßte die Mitoserate eines Tumors nicht als Anzahl der Mitosen pro Gesichtsfeld, sondern als Anzahl der Mitosen pro 1000 Zellen definiert werden.

$$\text{Mitoserate} = \frac{\text{Anzahl der Mitosen}}{1000 \text{ Zellen}}$$

Nur ein solches Procedere würde die Abhängigkeit der Mitoserate vom Zellreichtum des Tumors vermeiden.

10.4.4 Zusammenfassung

Im Hinblick auf eine möglichst exakte Messung der Mitoserate kann festgestellt werden:

- a) Die Mitoserate ist ein Hilfsmittel, sie ist keine exakte naturwissenschaftliche Größe.
- b) Die Abhängigkeit der Mitoserate vom Zellreichtum des Tumors muß beachtet werden.

- c) Wegen der heterogenen Verteilung der Mitosen innerhalb eines Cystosarcoma phylloides ist die Angabe einer maximalen Mitoserate zu empfehlen. Durchschnittswerte sind - wie gezeigt - nicht verwertbar.
- d) Gleichfalls wegen der heterogenen Mitoseverteilung ist eine sorgfältige Untersuchung des Cystosarcoma phylloides anzustreben, um das Übersehen der oft nur kleinen Areale mit hoher Mitoserate zu vermeiden.

Abb. 10 a:



Abb. 10 b:

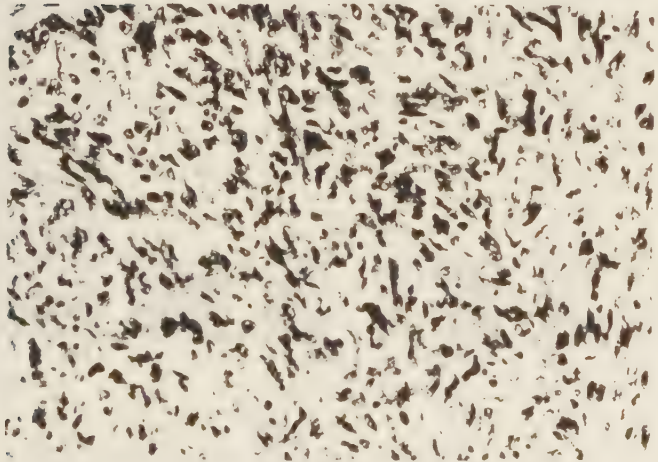


Abbildung 10: Mitosereiche Formen des Cystosarcoma phylloides:
10 a malignes Cystosarcoma phylloides mit zell-
reichem und atypischem Stroma
10 b Ausschnitt eines mitosereichen malignen
Cystosarcoma phylloides
Form., Paraff., HE, Vergr. 120 x und 300 x

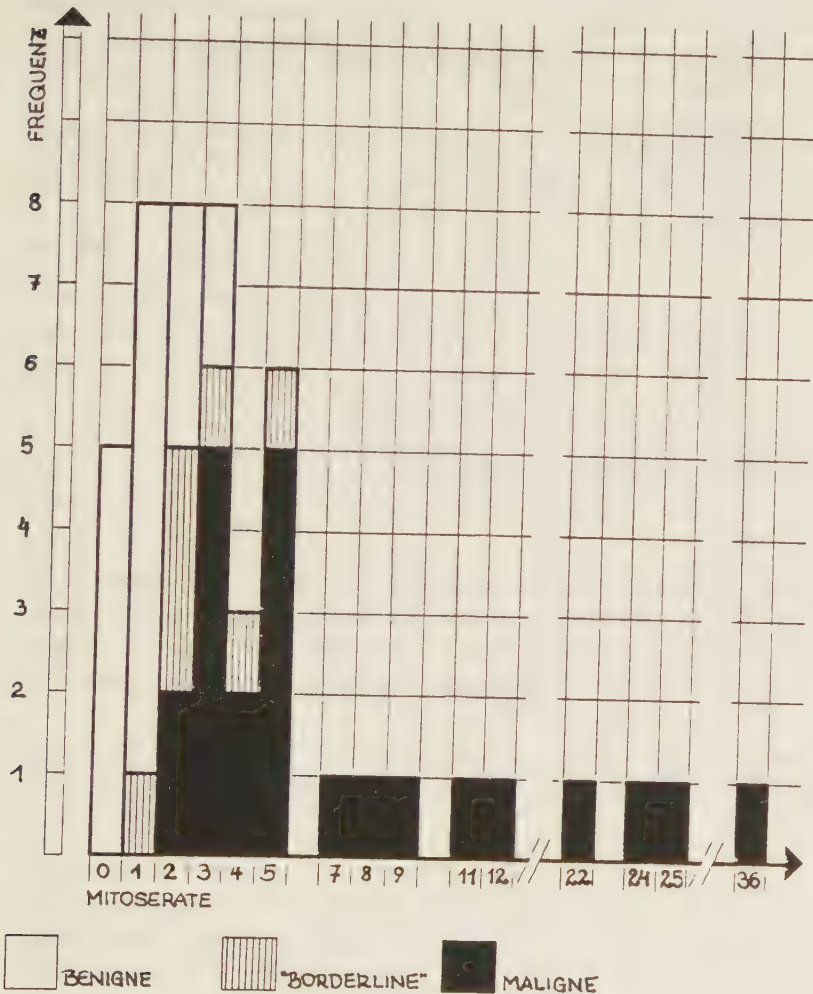
10.5 Ermittelte Mitoseraten

Die Tabelle 8 zeigt die in den 47 nachuntersuchten Fällen mit Cystosarcoma phylloides ausgezählten Mitoseraten und ihre Beziehung zu der bei der Erstuntersuchung festgestellten Dignität.

Mitoserate des Tumors (Mitosen/ 10 HPF)	Cystosarcoma phylloides total	benigne	"borderline"	maligne
0	5	5		
1	8	7	1	
2	8	3	3	2
3	8	2	1	5
4	3		1	2
5	6		1	5
:				
7	1			1
8	1			1
9	1			1
:				
11	1			1
12	1			1
:				
22	1			1
:				
24	1			1
25	1			1
:				
36	1			1
total	47	17	7	23

Tabelle 8: Mitoserate der 47 nachuntersuchten Cystosarcome und Aufteilung nach cytomorphologischer Dignität

Abbildung 11: Tabelle 8 graphisch dargestellt ergibt folgendes Diagramm:



Aufgetragen ist die Frequenz (Ordinate) gegen die Mitoserate des Tumors (Abszisse). Die Dignität des Cystosarcoma phylloides laut Erstuntersuchung ist farblich bzw. durch Schraffur kenntlich gemacht.

Die absoluten Werte der Mitoseraten von Tabelle 8 in prozentuale Häufigkeiten umgesetzt, ergibt Tabelle 9:

Mitoserate des Tumors (Mitosen/ 10 HPF)	Cystosarcoma phylloides total Nr.	benigne %	"borderline" %	maligne %
0	5	100		
1	8	87,5	12,5	
2	8	37,5	37,5	25
3	8	25	12,5	62,5
4	3		33	67
5	6		17	83
:				
7	1			100
8	1			100
9	1			100
:				
11	1			100
12	1			100
:				
22	1			100
:				
24	1			100
25	1			100
:				
36	1			100
total	47	36,2	14,9	48,0

Tabelle 9: Mitoseraten der 47 nachuntersuchten Cystosarcome und prozentuale Aufteilung nach cytomorphologischer Dignität

Bei der Erstuntersuchung wurden die Cystosarcome mittels cytomorphologischer Parameter in die drei Dignitätsklassen benigne, "borderline" und maligne eingeteilt. Die durchschnittlichen Mitoseraten für die Dignitätsklassen zeigt Tabelle 10:

Dignität des Cystosarcoma phylloides laut Erst- untersuchung	"Bandbreite" der Mitoserate in Mit./10 HPF	durchschnittliche Mitoserate in Mit./10 HPF
benignes Cystosarcom	0 - 3	1,12
"borderline"-Cystosarcom	1 - 5	2,71
malignes Cystosarcom	2 - 36	8,96
total	0 - 36	5,19

Tabelle 10: Korrelation von Mitoserate und cytomorphologischem Befund

Im folgenden sind die 47 Cystosarcome in Klassen nach ihrer Mitoserate aufgeteilt. Die Einteilung in Gruppen von 0-4 Mitosen/10 HPF, 5-9 Mitosen/10 HPF und 10 und mehr Mitosen/10 HPF von HALVERSON und HORI (1974) wurde verwandt:

Dignität laut Erstuntersuchung	Anzahl Cystosarcoma phylloides	0 - 4 Mit./10 HPF	5 - 9 Mit./10 HPF	10 und mehr M. 10 HPF
benignes Cysto- sarcom	17	17		
"borderline"- Cystosarcom	7	6	1	
malignes Cysto- sarcom	23	9	8	6
total	47	32	9	6

Tabelle 11: Korrelation von Mitoseklassen und cytomorphologischem Befund

Die Korrelation zwischen der Tumordignität laut Erstuntersuchung und der Mitoserate bei der Nachuntersuchung in prozentualer Häufigkeit zeigt die Tabelle 12:

Dignität laut Erstunter- suchung	Cystosarcoma phylloides total	Mitoseklassen		
		0 - 4 Mit./10 HPF	5 - 9 Mit./10 HPF	10 und mehr Mit./10 HPF
benignes Cystosarcom	100 %	100 %		
"borderline"- Typ	100 %	85,7 %	14,3 %	
malignes Cystosarcom	100 %	39,1 %	34,8 %	26,1 %

Tabelle 12: Korrelation von Mitoseklassen und cytomorphologischem Befund in Prozent

Wenn das eine Cystosarcoma phylloides vom "borderline"-Typ mit der Mitoserate 5 Mitosen/10 HPF noch der Mitoseklasse 0 - 4 Mitosen/10 HPF zugeordnet wird, ergibt sich folgendes Schema über die Beziehung zwischen Tumordignität (Erstuntersuchung) und Mitoserate nach HALVERSON und HORI (Nachuntersuchung):

	0-4 Mit./10 HPF	5-9 Mit./10 HPF	10 und mehr Mit./10 HPF
benignes Cystosarcom	17		
"borderline"-Typ	7		
malignes Cystosarcom	9	8	6

Abbildung 12: Schematische Darstellung der Korrelation zwischen Mitoserate und cytomorphologischem Befund

11 DIE VALIDITÄT DER MITOSERATE UND IHRE BEDEUTUNG IM RAHMEN DER "DREI-PFEILER-DIAGNOSTIK" VON HALVERSON UND HORI

11.1 Die Mitoserate als quantitatives Meßinstrument cytomorphologischer Malignität

Beim Betrachten von Tabelle 9 fällt auf, daß mit steigender Mitoserate der prozentuale Anteil cytomorphologisch maligner Cystosarcome wächst und ab einer Mitoserate von mehr als 5 Mitosen/10 HPF 100 Prozent erreicht.

Im gleichen Zuge fällt der Anteil cytomorphologisch benigner Cystosarcome von 100 Prozent bei einer Mitoserate von 0 Mitosen/10 HPF ab und erreicht schließlich bei einer Mitosehäufigkeit von mehr als 3 Mitosen/10 HPF den Nullwert.

Wenn an Hand der Einteilung der Cystosarcome in die verschiedenen Dignitätsklassen die Bandbreite der Mitoserate bestimmt wird, ergeben sich drei gegenseitig einander überlappende Gruppen:

benignes Cystosarcom	: 0 - 3 Mitosen/10 HPF
"borderline"-Typ des Cystosarcoma phylloides	: 1 - 5 Mitosen/10 HPF
malignes Cystosarcom	: 2 - 36 Mitosen/10 HPF

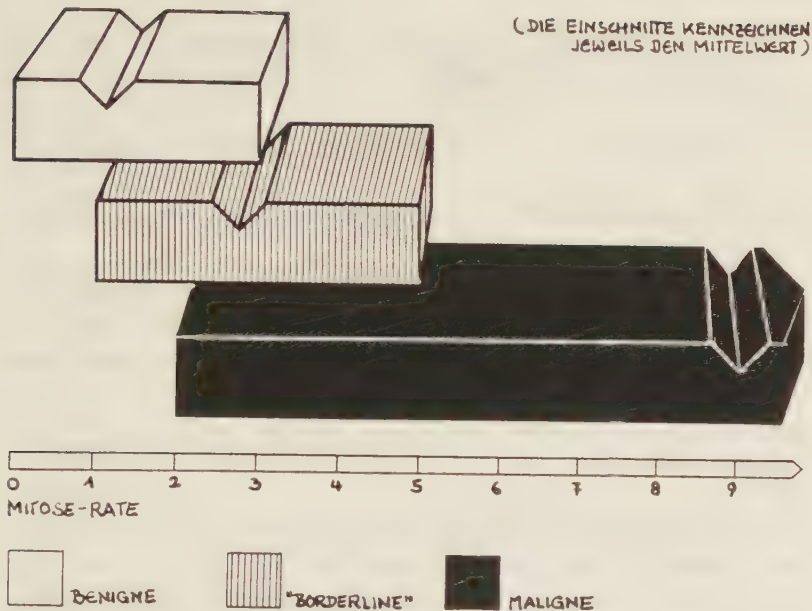


Abbildung 13: Bandbreite der Mitoserate in den einzelnen cytomorphologischen Dignitätsklassen

Obwohl, wie Tabelle 10 zeigt, die durchschnittliche Mitoserate der einzelnen Gruppen - vom benignen Typus mit 1,12 Mitosen/10 HPF über den "borderline"-Typ mit 2,71 Mitosen/10 HPF bis zum malignen Typus mit 8,96 Mitosen/10 HPF - stetig ansteigt, läßt sich im Einzelfall mit Hilfe der Mitoserate im Bereich niedriger Mitosehäufigkeit (0-5 Mitosen/10 HPF) keine definitive Zuordnung eines Cystosarcoms zu einer cytomorphologischen Dignitätsklasse erzielen. Denn es zeigen sowohl benigne als auch "borderline" und maligne Cystosarcome Mitoseraten von 0-5 Mitosen/10 HPF.

Lediglich bei hohen Mitoseraten (mehr als 5 Mitosen/10 HPF) ist eine sichere Zuordnung zur Gruppe der cytomorphologisch malignen Cystosarcome möglich.

Mithin kann folgende Einteilung der Cystosarcome an Hand der Mitoserate vorgeschlagen werden:

0 - 5 Mit./10 HPF	: benignes Cystosarcom und "borderline"-Typ des Cystosarcoms
mehr als 5 Mit./10 HPF	: malignes Cystosarcoma phylloides

Dabei muß jedoch unter allen Umständen bedacht werden, daß auch diese Einteilung einen entscheidenden Fehler birgt. Denn mit dieser Klassifikation werden zwar alle benignen und "borderline" Cystosarcome erfaßt, nicht jedoch alle malignen Cystosarcome, welche zum Teil eine Mitoserate von 5 oder weniger Mitosen/10 HPF aufweisen.

Die genannte Einteilung befindet sich auch nicht in Einklang mit der Klassifizierung nach HALVERSON und HORI (1974), welche in der Literatur vorherrscht. Übereinstimmung besteht formal mit den Ergebnissen von HART, BAUER, OBERMAN (1978), die auf die Angabe einer "borderline"-Gruppe verzichten und für die benignen Cystosarcome eine Mitoserate von 0-5 Mitosen/10 HPF und eine Mitoserate von über 5 Mitosen/10 HPF für das maligne Cystosarcom angeben. Es muß in diesem Zusammenhang jedoch herausgestellt werden, daß HART, BAUER, OBERMAN (1978) explizit von einer durchschnittlichen Mitoserate pro Tumor sprechen, während bei der hier durchgeführten Mitosezählung von einer maximalen Mitoserate ausgegangen wurde.

Die gefundenen Ergebnisse entsprechen zwar tendenziell der Literatur. Eine exakte Übereinstimmung mit den Angaben von HALVERSON und HORI (1974) sowie HART, BAUER, OBERMAN (1978), wie sie für eine diagnostisch sichere Messung der cytomorphologischen Malignität zu fordern ist, kann nicht festgestellt werden.

Die Tabelle 13 zeigt nochmals die unterschiedliche Einteilung der Cystosarcome an Hand der Mitoserate von verschiedenen Autoren:

	HALVERSON HORI (1974)	HART, BAUER, OBERMAN (1978)	eigene Untersuchungen
benignes Cystosarcom	0 - 4 Mit./ 10 HPF	0 - 5 Mit./ 10 HPF	0 - 5 Mit./ 10 HPF
"borderline" Cystosarcom	5 - 9 Mit./ 10 HPF	-	0 - 5 Mit./ 10 HPF
malignes Cystosarcom	10 und mehr Mit./10 HPF	über 5 Mit./ 10 HPF	über 5 Mit./ 10 HPF

Tabelle 13: Einteilung des Cystosarcoma phylloides an Hand der Mitoserate

Zusammengefaßt können als Quintessenz der Untersuchung von 47 Cystosarcomen zwei Sätze über die Mitoserate als quantitatives Meßinstrument cytomorphologischer Malignität festgehalten werden:

Satz 1: Alle untersuchten benignen und "borderline" Cystosarcome hatten eine Mitoserate von 5 oder weniger Mitosen/10 HPF.

Satz 2: Alle untersuchten Cystosarcome mit einer Mitoserate von mehr als 5 Mitosen/10 HPF waren cytomorphologisch maligne.

Dies sind die Schlußfolgerungen, die aus der Nachuntersuchung der 47 Fälle gezogen werden können. Wichtig ist in diesem Zusammenhang, daß die Umkehrungen beider Sätze falsch sind.

Umkehrsatz von Satz 1 "alle malignen Cystosarcome haben eine Mitoserate von mehr als 5 Mitosen/10 HPF" ist falsch, denn es gibt maligne Cystosarcome mit einer Mitoserate von 5 oder weniger Mitosen/10 HPF.

Umkehrsatz von Satz 2 "alle Cystosarcome mit einer Mitoserate von 5 und weniger Mitosen/10 HPF sind cytomorphologisch benigne" ist ebenfalls falsch, denn es gibt maligne Cystosarcome mit einer Mitoserate von 5 und weniger Mitosen/10 HPF (gleiche Begründung wie zu Umkehrsatz 1).

Mithin ist eine sichere diagnostische Aussagekraft der Mitoserate nur im Falle einer hohen Mitosehäufigkeit (über 5 Mitosen/10 HPF) gegeben. Diese Cystosarcome gehören - wie hier gezeigt - alle der malignen Gruppe an.

Die Mitoserate allein ist somit - bis auf diese eine Konstellation - kein exaktes Meßinstrument cytomorphologischer Malignität. Ihre Validität ist ohne Beachtung weiterer cytomorphologischer Kriterien gering.

11.2 Die Bedeutung der Mitoserate im Rahmen der "Drei-Pfeiler-Diagnostik" von HALVERSON und HORI

Obwohl obige Ergebnisse die Einteilung in die Mitoseklassen, wie sie von HALVERSON und HORI angegeben werden, nicht voll bestätigen, ist diese Klassifikation wegen ihrer langjährigen Bestätigung durch die verschiedensten Autoren hier auf die untersuchten Fälle angewandt worden.

Es wurden in den begutachteten 47 Fällen mit Cystosarcoma phylloides die Ergebnisse der Erstuntersuchung mit Beurteilung der zellulären Atypie und Polymorphie sowie des Tumorrandes (Kriterium 2 und 3 nach HALVERSON und HORI) mit den Ergebnissen der Nachuntersuchung durch alleinige Bestimmung der Mitoserate (Kriterium 1 nach HALVERSON und HORI) verglichen.

Die Ergebnisse dieser Gegenüberstellung sind aus den Tabellen 11 und 12 sowie aus Abbildung 12 zu entnehmen.

11.2.1 Cystosarcoma phylloides benignum

Alle 17 bei der Erstuntersuchung als benigne klassifizierten Cystosarcome wurden auch in der Nachuntersuchung der benignen Klasse (0-4 Mit./10 HPF) zugeteilt. Erst- und Nachuntersuchung führten in allen 17 Fällen zu einem identischen Ergebnis.

11.2.2 "borderline"-Cystosarcom

Von den 7 "borderline"-Cystosarcomen der Erstuntersuchung wurden bei der Nachuntersuchung mittels Mitosezählung 6 als benigne (0-4 Mit./10 HPF) und nur eines als "borderline"-Typ (5-9 Mit./10 HPF) eingestuft. Dieser eine Tumor hatte eine Mitoserate von 5 Mitosen/10 HPF.

In nur einem Fall stimmten also die Diagnosen von Erst- und Nachuntersuchung überein. Diese unterschiedlichen Resultate könnten dadurch zu erklären sein, daß im Zuge der Erstuntersuchung ein sehr strenger Maßstab für die Benignität des Tumors angelegt wurde, und somit das Cystosarcoma phylloides bei dem geringsten Anzeichen zellulärer Atypie oder Polymorphie der "borderline"-Gruppe zugeordnet wurde.

Die restriktive Anwendung der Diagnose des benignen Cystosarcoms bei der Erstuntersuchung mag demnach als Erklärung für die geschilderte Diskrepanz dienen.

11.2.3 Cystosarcoma phylloides malignum

Die größten Unterschiede fielen bei den 23 Cystosarcomen auf, die bei der Erstuntersuchung als maligne eingestuft worden waren. Bei der Zweituntersuchung wurden nur 6 der 23 Fälle an Hand der Mitoserate als maligne klassifiziert (10 und mehr Mit./10 HPF). Das sind lediglich 26,1 % der Fälle, bei denen die Ergebnisse übereinstimmen.

8 der 23 primär als maligne diagnostizierten Cystosarcome, das sind 34,8 %, hatten bei der Nachuntersuchung eine Mitoserate von 5-9 Mitosen/10 HPF und gehörten demnach bei alleiniger Betrachtung der Mitoserate dem "borderline"-Typ an.

9 Fälle der bei der Erstuntersuchung als maligne klassifizierten Cystosarcome wiesen eine Mitoserate von 0-4 Mitosen/10 HPF auf und hätten bei alleiniger Anwendung der Mitoserate als benigne eingestuft werden müssen. In 39,1 % der cytomorphologisch malignen Fälle wäre mittels alleiniger Mitoserate ein benignes Cystosarcoma phylloides diagnostiziert worden!

Mithin ist bei der entscheidenden Frage der Nachuntersuchung der cytomorphologisch malignen Fälle, nur in 26,1 % der Fälle die richtige Diagnose gestellt worden.

Durch alleinige Bestimmung der Mitoserate wurde in 73,9 % (34,8 % + 39,1 %) der Fälle eine falsche Diagnose gestellt.

Die Abbildung 12 zeigt die Korrelation von cytomorphologischer Dignität und Mitoseklassen nach HALVERSON und HORI. (Es wurde eine Vereinfachung getroffen: 1 "borderline"-Cystosarcom mit einer Mitoserate von 5 Mit./HPF wurde der Gruppe 0-4 Mitosen zugeordnet.)

Die Skizze beleuchtet noch einmal die mangelnde Aussagekraft der Mitoserate zur Beurteilung maligner Cystosarcome: Denn maligne

Cystosarcome können - wie das Schema zeigt - in allen 3 Mitoseklassen, 0-4, 5-9, 10 und mehr Mitosen, vorhanden sein.

Als Ursache für das Versagen des Kriteriums "Mitoserate" bei der Diagnose des cytomorphologisch malignen Cystosarcoms läßt sich die - bereits im Kapitel 10.4 "Fehler und Störfaktoren bei der Ermittlung der Mitoserate" erläuterte - heterogene Verteilung der Mitosen im Tumor vermuten. Selbst bei der hier durchgeführten Messung einer maximalen Mitoserate und der Beurteilung einer Vielzahl von Schnitten ein und desselben Tumors ist in der Mehrzahl der malignen Cystosarcome (hier 73,9 %) kein Areal mit hoher Mitoserate (10 und mehr Mitosen/10 HPF nach HALVERSON und HORI) zu finden.

Die notgedrungen nur ausschnittshafte Betrachtung eines Tumors unter dem Mikroskop macht bei dem für seine histologische und cytologische Vielartigkeit bekannten Cystosarcoma phylloides das Auffinden solcher mitosereicher Tumorbezirke oft unmöglich.

Ob in jedem malignen Cystosarcom mitosereiche Areale existieren, die sich dem Auge des Untersuchers entziehen, kann nur vermutet, nicht jedoch bewiesen werden.

Die schwerpunktmäßige Verteilung der Mitosen - wie sie bereits in Kapitel 10.4.2 beispielhaft an 12 Cystosarcomen belegt ist - bietet eine einleuchtende Erklärung für dieses Phänomen.

In der Literatur des Cystosarcoma phylloides findet sich nur eine Stelle, in der die Mitoserate - ähnlich wie hier - mit anderen cyto- und histomorphologischen Parametern verglichen wird. Es handelt sich um die bereits zitierte Arbeit von NORRIS und TAYLOR (1967). Sie verglichen die Mitosehäufigkeit einerseits mit der zellulären Atypie und andererseits mit der Beschaffenheit des Tumorrandes.

Dabei stellten sie fest, daß es Cystosarcome gibt, die mittlere und schwere zelluläre Atypien oder ein infiltratives Wachstum auf-

weisen und dennoch über eine niedrige Mitoserate, in den vorliegenden Fällen 0-4 Mit./10 HPF, verfügen.

Im Krankengut von NORRIS und TAYLOR (1967) befanden sich 33 Fälle mit mittlerer zellulärer Atypie, von denen 29 % eine niedrige Mitoserate in der Bandbreite 0-4 Mit./10 HPF aufwiesen.

Auch unter den 27 Fällen mit schwerer zellulärer Atypie wurde ein Cystosarcoma phylloides (das entspricht rund 4 %) beobachtet, dessen Mitosehäufigkeit im Bereich 0-4 Mit./10 HPF lag.

Bei der Begutachtung des Tumorrandes fanden sie unter 28 Fällen mit infiltrierendem Wachstum 5 Fälle, das sind 18 %, mit einer Mitoserate zwischen 0 und 4 Mitosen/10 HPF.

	Cystosarcoma phylloides total	0-4 Mit./ 10 HPF	über 5 Mit./ 10 HPF
NORRIS, TAYLOR 1967			
a) mittlere zelluläre Atypie	33	29 %	71 %
b) schwere zelluläre Atypie	27	4 %	96 %
c) infiltrierendes Wachstum	28	18 %	82 %
eigene Ergebnisse 1987			
cytomorphologisch maligne	23	39 %	61 %

Tabelle 14: Korrelation von Mitosehäufigkeit zu anderen cytomorphologischen Parametern

11.2.4 Schlußfolgerung

Abschließend läßt sich für die untersuchten 47 Cystosarcome mit Hilfe des Schemas in Abbildung 14 über die Bedeutung der Mitoserate im Rahmen der von HALVERSON und HORI vorgeschlagenen Einteilung zusammenfassen:

	0-4 Mit./10 HPF	5-9 Mit./10 HPF	10 und mehr Mit./10 HPF
benignes Cystosarcom	17		
"borderline"-Typ	7		
malignes Cystosarcom	9	8	6

Abbildung 14: Schematische Darstellung der Korrelation zwischen Mitoserate und cytomorphologischem Befund

- a) Die Mitoserate ist ein wichtiges Kriterium bei der "Drei-Pfeiler-Diagnostik" nach HALVERSON und HORI.
- b) Die Mitoserate korreliert - wie aus dem Schema ersichtlich - nicht in jedem Fall mit dem histo- und cytomorphologischen Bild.
- c) Verantwortlich für die oft festgestellte Diskrepanz zwischen cytomorphologischer Malignität und niedriger Mitoserate ist eine heterogene Verteilung der Mitosen im Cystosarcoma phylloides.
- d) Neben der Mitoserate ist stets der Tumorrand sowie die zelluläre Atypie und Polymorphie zu begutachten.

- e) Die Mitosehäufigkeit allein betrachtet besitzt nur im Falle hoher Mitoseraten (10 und mehr Mitosen/10 HPF) Validität. Hier gilt: Die hohe Mitoserate ist eine hinreichende, nicht aber eine notwendige Bedingung für die Malignität des Cystosarcoma phylloides.

12 FREQUENZ UND FORMEN DER RECIDIVE

In Studien mit einer Fallzahl von mindestens 25 Cystosarcomen liegt die Frequenz für das recidivierende Cystosarcoma phylloides zwischen 9 % und 34 %.

Im einzelnen werden folgende Prozentzahlen angegeben: LESTER und STOUT (1954) 9 %, McDIVITT et al (1967) 15 %, NORRIS und TAYLOR (1967) 34 %, RÜEGG und SULSER (1975) 16 %, HAJDU et al (1976) 16 %, PIETRUSZKA und BARNES (1978) 19 %, HART et al (1978) 23 %, SCHMIDT et al (1981) 13 % und WARD et al (1986) 19 %. Besondere Bedeutung ist dabei den Ergebnissen von RÜEGG und SULSER (1975) und PIETRUSZKA und BARNES (1978) mit einer Recidivquote von 16 % respektive 19 % beizumessen, da beide als einzige bei der Errechnung der Recidivfrequenz eine Nachsorgezeit von mindestens 5 Jahren in jedem Einzelfall eingehalten haben. Andere Autoren machen keine oder nur unzureichende Angaben über den Beobachtungszeitraum nach Initial-Therapie.

Der durchschnittliche Zeitraum zwischen Initialtherapie und Diagnose des Recidivs liegt laut KESSINGER et al (1972) bei 30 Monaten. McDIVITT et al (1967) beobachteten die Mehrzahl ihrer 11 Recidive innerhalb von zwei Jahren nach Primär-Therapie. Als Mittelwert errechnen sie ein Intervall von 11 Monaten und schildern als längsten Zeitraum bis zum Auftreten eines Recidivs in einem Fall 10 Jahre. LINDQUIST et al (1982) stellen die Mehrzahl ihrer Recidive gleichfalls innerhalb zweier Jahre nach Primärtherapie fest. PIETRUSZKA und BARNES (1978) diagnostizierten ein Recidiv 17 Jahre, LESTER und STOUT (1954) 25 Jahre nach einem vorangegangenen Cystosarcoma phylloides.

Besonders auffällig ist der hohe Anteil von Mehrfachrecidiven, der in der Literatur oft bis zu 50 % aller Recidive ausmacht. So scheint es trotz mehrfachem chirurgischen Eingreifen manchmal nicht möglich zu sein, eine erneute Recidivierung des Cystosarcoma phylloides zu verhindern.

Beispielsweise finden sich unter den 5 recidivierenden Cystosarcomen von WARD et al (1986) zwei Zweifachrecidive und ein insgesamt siebenmal recidivierender Tumor. PIETRUSZKA und BARNES (1978) stellen bei sechs recidivierenden Cystosarcomen zwei Zweifachrecidive und ein 17fach recidivierendes Cystosarcoma phylloides fest. FARACI und SCHOUR (1974) beschreiben einen Fall mit 21 Recidiven in 14 Jahren. Auch bilaterale Recidive sind bekannt (LESTER, STOUT, 1954). Im Rahmen der Untersuchung von 67 metastasierenden Cystosarcomen fand KESSINGER (1972) in 51 % der Fälle ein simultanes Lokalrecidiv.

Untersucht man die Recidivfrequenz in Abhängigkeit von der cytomorphologischen Dignität des Primärtumors, so berichten einige Autoren über eine erhöhte Recidivrate bei cytomorphologisch malignen Cystosarcomen. CONTARINI et al (1982) geben eine Recidivfrequenz von 7,5 % für ihre benignen und 18 % für ihre malignen Fälle an. NORRIS und TAYLOR zeigen in ihrer Arbeit von 1967 gleichfalls eine positive Korrelation von Recidiv und zellulärer Atypie. Bei minimaler Atypie finden sie eine Recidivhäufigkeit von 27 %, bei mittlerer Atypie von 36 % und bei schwerer zellulärer Atypie von 40 %. Die hohe Fallzahl von 83 Cystosarcomen verleiht diesem Ergebnis besonderes Gewicht.

zelluläre Atypie	n	Recidive	
- gering	30	8	27 %
- mittel	33	12	36 %
- stark	20	8	40 %
total	83	28	34 %

Tabelle 15: Korrelation von Recidiv und zellulärer Atypie
(NORRIS und TAYLOR, 1967)

Ganz im Gegensatz zu diesen Ergebnissen schildern HAJDU et al (1976) eine reziproke Verteilung der Recidivfrequenz. Bei ihnen weisen die benignen Formen in 18 %, die malignen Cystosarcome in 8 % der Fälle eine Recidivierung auf. Beide Werte zusammengekommen errechnen sie eine Recidivrate aller Cystosarcome von 16 %.

Wichtiger als die Dignität ist für die Höhe der Recidivrate die durchgeführte chirurgische Therapie. NORRIS und TAYLOR verglichen 1967 die Recidivfrequenz nach Lokalexcision und Mastektomie und stellten dabei eine 4fach erhöhte Recidivrate nach Lokalexcision fest. RÜEGG und SULSER (1975) fanden alle fünf Recidive aus 32 Fällen mit einem Beobachtungszeitraum von mindestens fünf Jahren nach Lokalexcision des primären Cystosarcoma phylloides; nach Mastektomie konnte kein Recidiv beobachtet werden. HAAGENSEN (1971) errechnet eine Recidivrate des Cystosarcoma phylloides von 28 % nach Lokalexcision des Tumors und 0 % nach Mastektomie bei einer Fallzahl von 64 Cystosarcomen.

Einstimmig wird demzufolge in der gesamten Literatur die unvollständige Lokalexcision als Ursache für die hohe Recidivfrequenz verantwortlich gemacht. Die nur mikroskopisch sichtbaren, fingerförmigen Ausläufer des Cystosarcomes werden anscheinend bei der Lokalexcision nicht immer vollständig erfaßt. Die in situ verbleibenden Reste des Tumors sind dann für die Entstehung des Recidivs verantwortlich (TREVES, SUNDERLAND, 1951; McDIVITT et al, 1967; HAAGENSEN, 1971; BLUMENCRAZ et al, 1978).

Von HAAGENSEN (1971) wird deshalb therapeutisch eine Excision des Cystosarcoma phylloides mit großem Sicherheitsabstand gefordert. Bei besonders großen Tumoren empfiehlt er die Mastektomie als Therapie der Wahl. Dieses Procedere wird von vielen Autoren bejaht. Es muß jedoch nach Durchsicht der Literatur festgestellt werden, daß weder großzügige Lokalexcision noch Mastektomie in Einzelfällen eine Recidivierung des Cystosarcoma phylloides verhindern konnten.

Beachtenswert ist, daß der histomorphologische Aspekt des Recidivs nicht immer mit dem cytomorphologischen Bild des Primärtumors übereinstimmt. In einigen Fällen tritt das Phänomen auf, daß bei benignem Ersttumor ein histomorphologisch malignes Recidiv beobachtet wurde. Diese These vom "morphologisch aggressiveren Recidiv" wird von der Mehrzahl der Autoren befürwortet (TREVES, SUNDERLAND, 1951; LESTER, STOUT, 1954; MAIER et al, 1968; WEST et al, 1971; BLICHERT-TOFT et al, 1975; RÜEGG, SULSER, 1975; KHATSCHKURUZOV, 1978; AL-JURF et al, 1978; HANADA et al, 1980; WARD et al, 1986). Lediglich die Gruppe um McDIVITT lehnt einen möglichen Dignitätswandel des Cystosarcoma phylloides ab und findet bei cytomorphologisch benignem Primärtumor im Falle eines Recidivs stets wiederum einen benignen Tumor. WARD et al (1986) beobachten ein Ansteigen der Mitoserate beim Recidivtumor im Vergleich zum primären Cystosarcoma phylloides.

Stellvertretend für viele Studien ist an Hand der Arbeit von BLICHERT-TOFT et al (1975) kurz das Phänomen des morphologisch aggressiveren Recidivs belegt: Bei 12 cytomorphologisch benignen Cystosarcomen entwickelten sich schließlich sechs Recidive. In diesen sechs Recidivfällen war dreimal eine Lokalexcision und dreimal eine Mastektomie vorausgegangen. Vier der sechs Recidive wurden als cytomorphologisch maligne eingestuft, in drei dieser Fälle entwickelte sich später eine Metastasierung mit letalem Ausgang.

cytomorpho- logischer Befund	Therapie	Recidive	cytomorpho- logischer Befund	Metastasen
12 x benigne	5 x Lokal- excision	3	4 x maligne	3
	7 x Mastek- tomie	3	2 x benigne	0
5 x maligne	1 x Lokal- excision	1		
	4 x Mastek- tomie	3	4 x maligne	2

Tabelle 16: BLICHERT-TOFT et al (1975): 17 Cystosarcome,
4mal Dignitätswandel

Die in diesem Zusammenhang angegebenen Häufigkeiten für das Recidiv, den Dignitätswandel des Recidivs und die Metastasierung sind sicherlich nicht repräsentativ. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle findet sich bei einem benignen Cystosarcom im Falle eines Recidivs ein gleichfalls cytomorphologisch benigner Tumor. Die Tatsache, daß ein Dignitätswandel beim Recidiv oder - vorsichtiger ausgedrückt - ein morphologisch aggressiveres Recidiv von zahlreichen Pathologen unabhängig voneinander beobachtet wurde, verdient jedoch besondere Beachtung im Hinblick auf die Prognose des cytomorphologisch benignen Cystosarcoms. RIX et al (1971) gehen so weit, das Cystosarcoma phylloides als einen malignen Tumor mit unterschiedlichen Stufen der Malignität zu bezeichnen. Trotz der mehrheitlich guten Prognose könne im Einzelfall eine Transformation eines primär benignen Tumors zu einem malignen Recidiv nicht ausgeschlossen werden.

Unter den 134 Fällen mit Cystosarcoma phylloides des Pathologischen Institutes der Städtischen Kliniken Fulda fanden sich im untersuchten Zeitraum 21 Recidive. 19 recidivierende Cystosarcome wurden im Mammaregister, zwei in der Mammakartei beobachtet. Das entspricht einer Recidivrate von rund 16 % und liegt ungefähr in Übereinstimmung mit den aus der Literatur bekannten, oben erläuterten Werten.

Erwähnt werden muß, daß die 19 recidivierenden Cystosarcome des Mammaregisters lediglich konsiliarisch beurteilt wurden. Die Angaben zur Vorgeschichte waren daher oft spärlich, Informationen über die Nachsorgezeit, das sog. follow-up, fehlten. Die ermittelten 16 % müssen demnach als unterer Grenzwert für die Recidivrate des Cystosarcoma phylloides betrachtet werden.

Informationen über die Dignität des dem Recidiv vorausgegangenen Cystosarcoma phylloides waren in neun der 21 Fälle erhältlich. Fünfmal lag ein Cystosarcoma phylloides benignum, viermal ein Cystosarcoma phylloides malignum vor. In 12 Fällen war die cytomorphologische Dignität des vorangegangenen Cystosarcoms nicht eruierbar.

Bei den 21 Recidiven lag in 15 Fällen das erste Recidiv vor, in sechs Fällen handelte es sich um ein Mehrfachrecidiv. Je zweimal wurde das zweite und dritte Recidiv festgestellt, je einmal das siebte und zehnte. Der Anteil der Mehrfachrecidive an der Gesamtzahl der Recidive liegt damit bei 29 %.

Als Diagnosen wurden bei der Untersuchung der Recidive achtmal ein Cystosarcoma phylloides malignum, einmal ein Cystosarcoma phylloides benignum und zweimal ein intermediäres Cystosarcom festgestellt. Sechsmal wurde ein Stromasarcom gefunden, zweimal ein lipoblastisches Sarcom, einmal ein fibroblastisches Sarcom und einmal ein Stromasarcom in Verbindung mit einem malignen Hämangioendotheliom (siehe Abbildung 15).

Mithin wurden 18 der 21 recidivierenden Cystosarcome als cytomorphologisch maligne eingestuft. Das sind rund 86 % aller Recidive. In 10 der 21 Recidive wurde ein Übergang in ein Sarcom festgestellt. Das sind 48 % aller Recidive.

Im folgenden werden kurz die sechs Mehrfachrecidive geschildert. Auffällig ist, daß in drei der sechs Mehrfachrecidivfälle die Patientinnen unter 35 Jahren waren.

Eigene Kasuistik:

1. Zweites Recidiv einer 70jährigen Patientin

Ein Jahr zuvor war ein Cystosarcoma phylloides benignum sowie ein recidivierendes benignes Cystosarcoma phylloides diagnostiziert worden. Jetzt liegt in der selben Mamma ein malignes Cystosarcoma phylloides mit Übergang in ein Sarcom vor. Reichlich Mitosen und invasives Wachstum des Tumors sind beschrieben.

2. Zweites Recidiv einer 57jährigen Patientin

Der Primärtumor, zunächst als benignes Cystosarcom diagnostiziert, wies bei retrospektiver Betrachtung kleine zellreiche Areale mit einer Mitoserate von 7 - 10 Mitosen/10 HPF auf.

Diese Areale wurden beim ersten und zweiten Recidiv vermehrt gefunden. Die Diagnose lautet jetzt Cystosarcoma phylloides partim malignum. Beide Recidive waren innerhalb von zwei Jahren nach Primärtherapie entstanden.

3. Drittes Recidiv einer 20jährigen Patientin

In einem Zeitraum von zwei Jahren entwickelten sich drei Recidive in der selben Mamma. Dreimal wurde eine Tumorextirpation durchgeführt. Die Diagnose für den Primärtumor lautete teils intracanaliculäres teils pericanaliculäres Fibroadenom, für die beiden ersten Recidive Fibroadenoma phylloides. Jetzt wurde ein malignes Cystosarcoma phylloides diagnostiziert.

4. Drittes Recidiv einer 23jährigen Patientin

Innerhalb von zwei Jahren nach Entfernung des Primärcystosarcoms wurden trotz subcutaner Mastektomie links zwei Recidive in der linken Mamma beobachtet. Jetzt wurde ein bilaterales benignes Cystosarcoma phylloides mit Adenose festgestellt. Bemerkenswert ist vor allem das simultane Auftreten zweier histomorphologisch gleichartiger Cystosarcome in beiden Mammæ.

5. Siebtes Recidiv einer 34jährigen Patientin

Es wurde ein zellreiches malignes Cystosarcoma phylloides mit einer herdförmigen, stark ausgeprägten epithelialen Komponente mit pseudopappillären, teils cribriformen Epithelproliferationen innerhalb der Gewebsspalten diagnostiziert. Angaben zur Vorgeschichte sind nicht vorhanden.

6. Zehntes Recidiv einer 19jährigen Patientin

Nach mehrfacher chirurgischer Therapie und Radiatio entstanden in drei Jahren in der selben Mamma insgesamt 10 Recidive. Der erste Tumor war als zellreiches Fibroadenom bezeichnet worden, jetzt liegt ein malignes Cystosarcoma phylloides mit Übergang in ein Stromasarcom sowie ein malignes Hämangioendotheliom vor. (Über die Patientin ist im Kapitel "Das juvenile Cystosarcoma phylloides" gesondert berichtet.)

Die Beschreibung der Mehrfachrecidive stützt die Vorstellung vom morphologisch aggressiveren Recidiv. Eine Transformation des Tumors, angefangen vom Fibroadenoma phylloides über das benigne und maligne Cystosarcoma phylloides bis hin zur Gruppe der verschiedenen Sarcome über mehrere Recidive, erscheint in Einzelfällen möglich.

Die These der inadäquaten Tumorextirpation als Ursache des Recidivs ist nicht in der Lage, alle Recidivformen zu erklären. Sowohl in der Literatur als auch im untersuchten Krankengut sind Recidive - und vor allem Mehrfachrecidive - trotz radikaler chirurgischer Therapie belegt. In diesen seltenen Fällen, bei denen besonders junge Frauen betroffen sind, scheint das chirurgische Bemühen vergeblich zu sein. Auch wenn der Tumor entfernt wird, produziert das Mammagewebe immer von neuem weitere Cystosarcome. Eine Transformation des Cystosarcoms hin zur Malignität im Zuge häufiger Recidivierungen ist an Hand obiger Beispiele belegt. Neben der Recidivierung trotz radikalem chirurgischen Eingreifen spricht der bei dieser Untersuchung - im Gegensatz zur Literatur - festgestellte hohe Anteil bilateraler Cystosarcome von 7 % sowie das Auftreten von kontralateralen "Recidiven" (siehe drittes Recidiv einer 23jährigen Patientin) für eine in Einzelfällen vorliegende Disposition des gesamten Mammagewebes zur Ausbildung von Cystosarcomen.

Autor	Jahr	♀	Fälle	Recidive
BLUMENCRANZ et al	1978	0	28	0
LESTER u. STOUT	1954	9	58	5
SCHMIDT et al	1981	13	23	3
McDIVITT et al	1967	15	73	11
RÜEGG u. SULSER	1975	16	32	5
HAJDU et al	1976	16	199	32
PIETRUSZKA u. BARNES	1978	19	32	6
WARD et al	1986	19	26	5
HART et al	1978	24	26	6
NORRIS u. TAYLOR	1967	34	83	28
HALVERSON u. HORI	1975	43	16	7
CHRISTENSEN et al	1984	47	19	9
BLICHERT-TOFT et al	1975	53	17	9
AL-JURF et al	1978	56	18	10
eigene Untersuchungen	1987	16	134	21

Tabelle 17: Recidivrate des Cystosarcoma phylloides

CYSTOSARCOMA PHYLLOIDES			GRUPPE DER SARCOME
1	2	8	10
BENIGNE	"BORDERLINE"	MALIGNE	

Cystosarcoma phylloides	11 x	Sarcom	10 x
- benignum	1 x	Stromasarcom	6 x
- intermediär	2 x		
- malignum	8 x		
		Lipoblastisches Sarcom	2 x
		Fibroblastisches Sarcom	1 x
		Stromasarcom und malignes	
		Hämangioendotheliom	1 x

Abbildung 15: Diagnosen bei der Untersuchung der 21 Recidive eines Cystosarcoma phylloides

In 52 % der Recidivfälle eines Cystosarcoma phylloides lag als cytomorphologische Diagnose gleichfalls ein Cystosarcom vor.

In 48 % der Recidivfälle eines Cystosarcoma wurde auf dem Boden eines vorangegangenen Cystosarcoma phylloides eine maligne Variante mit Eigenschaften eines Sarcoms diagnostiziert.

Nur eines der 21 Recidive, das sind rund 5 %, war cytomorphologisch benigne (18 der 21 Recidive, das sind rund 86 %, wurden als maligne eingestuft).

15 Patienten mit	1. Recidiv
2 Patienten mit	2. Recidiv
2 Patienten mit	3. Recidiv
1 Patient mit	7. Recidiv
1 Patient mit	10. Recidiv

Tabelle 18: Recidive unter 134 Fällen mit Cystosarcoma phylloides

insgesamt 21 recidivierende Cystosarcome, Einfachrecidiv in 71 % aller Recidive, Mehrfachrecidiv in 29 % aller Recidive

	n	be.	bl.	ma.	% maligne
Cystosarcoma phylloides	134	48	14	72	54
davon Recidive	21	1	2	18	86
davon Mehrfachrecidive	6	1	-	5	83

Tabelle 19: Cytomorphologische Dignität der 134 Cystosarcome, der 21 Recidive sowie der 6 Mehrfachrecidive

be = Anzahl benigner Cystosarcome
 bl = Anzahl intermediärer Cystosarcome
 ma = Anzahl maligner Cystosarcome

13 FREQUENZ UND FORMEN DER METASTASEN

Einzigster definitiver Beweis der Malignität eines Cystosarcoma phylloides ist entweder ein invasives Wachstum des Tumors oder eine Metastasierung. Die erste pathologisch gesicherte Metastase eines Cystosarcoma phylloides ist von WHITE (1940) beschrieben. KESSINGER findet in einer Literaturzusammenfassung bis zum Jahre 1972 insgesamt 67 metastasierende Cystosarcome und gibt eine Frequenz der Metastasierung von 3 bis 12 % aller Cystosarcome an. CONTARINI et al untersuchten 1982 gleichfalls die Literatur und nennen bei einer Gesamtzahl von 770 Tumoren 120 Metastasenfälle; das entspricht rund 16 %. In neueren Publikationen mit Fallzahlen von mehr als 20 Cystosarcomen wird eine Metastasenrate von 0 bis 19 % angegeben. Die wichtigsten Arbeiten zum Thema metastasierendes Cystosarcoma phylloides, geordnet nach steigender Metastasenfrequenz, zeigt die Tabelle:

Autor	Jahr	%	Fälle	Metastasen
BLUMENCRANZ et al	1978	0	28	0
McDIVITT et al	1967	1,4	73	1
KESSINGER (Lit.)*	1972	3 - 12	..	67
SCHMIDT et al	1981	4,3	23	1
HAAGENSEN	1971	6,3	64	4
RÜEGG u. SULSER	1975	6,3	32	2
LESTER u. STOUT	1954	8,6	58	5
PIETRUSZKA u. BARNES	1978	9,5	42	4
CONTARINI et al	1982	10	40	4
TREVES u. SUNDERLAND	1951	12	77	9
HART et al	1978	13	23	3
CONTARINI (Lit.)*	1982	16	770	120
NORRIS u. TAYLOR	1967	16	94	15
WARD et al	1986	19	26	5
BLICHERT-TOFT et al	1975	29	17	5
HALVERSON u. HORI	1975	38	16	6

Tabelle 20: Metastasenrate des Cystosarcoma phylloides

*(Lit.) = Zusammenfassung der Literatur

Der Anteil der metastasierenden Fälle an der Gesamtzahl der cytomorphologisch malignen Cystosarcome wurde in einer Literaturzusammenfassung von ARIEL (1961) mit 37,5 % angegeben. Unter 40 cytomorphologisch malignen Cystosarcomen fand er 15 Fälle mit einer Metastasierung. In neueren Studien liegt die Metastasierungs-frequenz deutlich niedriger. Sie schwankt zwischen 0 und 24 % mit einem Mittelwert von 19,1 %.

Autor	Jahr	%	Fälle	Metastasen
RÜEGG u. SULSER	1975	0	10	0
BLUMENCRAZ et al	1978	0	13	0
McDIVITT et al	1967	7,1	14	1
TREVES	1964	13,3	15	2
BLICHERT-TOFT et al	1975	13,3	15	2
HART et al	1978	21,4	14	3
BROWDER et al	1978	23,1	26	6
PIETRUSZKA u. BARNES	1978	23,5	17	4
CHRISTENSEN et al	1984	33,3	3	1
SCHMIDT et al	1981	33,3	3	1
HALVERSON u. HORI	1974	62,5	8	5
AL-JURF et al	1978	66,7	3	2
total		19,1	141	27

Tabelle 21: Metastasenrate des cytomorphologisch malignen Cystosarcoma phylloides

Meist erfolgt dabei die Metastasierung in die Lunge. Nach KESSINGER (1972) finden sich 66 % aller Metastasen des Cystosarcoma phylloides in der Lunge, gefolgt von 28 % im Skelett, 9,4 % im Herzen und 6 % in der Leber. Selten beobachtet man Metastasen in Larynx oder Pankreas (LESTER, STOUT, 1954), im Mediastinum (WHITE, 1940), in der Pleura (OBERMAN, 1965), im Omentum

(REICH und SOLOMON, 1954), in der Niere (NORRIS und TAYLOR, 1967) oder Nebenniere (McCULLOUGH, 1960), im Uterus (WARD et al, 1986), im Zahnfleisch, an der Fußsohle oder in der Vulva (TREVES und SUNDERLAND, 1951) oder in der Magenschleimhaut (LESTER und STOUT, 1954, sowie RÜEGG und SULSER, 1975).

Dabei erfolgt die Metastasierung - wie es bei den Sarkomen üblich ist - vorwiegend auf hämatogenem Wege.

Lymphknotenmetastasen sind rar. MAIER et al (1968) nennen in einer Zusammenfassung sieben Fälle von Cystosarcoma phylloides mit einer ipsilateralen axillären Lymphknotenmetastasierung. Diese Aussage konnte bestätigt werden. Es wurde ein Fall bei COOPER und ACKERMAN (1943), ein Fall bei TREVES und SUNDERLAND (1951), zwei Fälle bei LONG (1962), ein Fall bei TREVES (1964), ein Fall bei NORRIS und TAYLOR (1967) und ein Fall von MINKOWITZ (1968) festgestellt. In der Literatur nach 1968 sind von DONEGAN (1979) noch zwei Cystosarcome mit Lymphknotenmetastasen in der Axilla beschrieben worden sowie ein Fall von HALVERSON und HORI (1974), so daß bis heute insgesamt zehn Fälle eines Cystosarcoms mit axillärer Lymphknotenmetastase bekannt sind.

Nicht verwechselt werden darf die Lymphknotenmetastase mit der beim Cystosarcoma phylloides häufig anzutreffenden Lymphknotenschwellung. Diese ist bei 17 % (NORRIS, TAYLOR, 1967) aller Cystosarcome anzutreffen und ist Folge einer infizierten Tumornekrose im Sinne einer Lymphadenitis.

Das längste Intervall zwischen Initialtherapie und Diagnose der Metastase ist von TREVES und SUNDERLAND mit 12 Jahren beschrieben. Auch simultanes Auftreten von Primärtumor und Metastase ist bekannt (LONG, 1962). Der durchschnittliche Zeitraum bis zur Diagnose der Metastase nach Primärtherapie beträgt nach KESSINGER (1972) 29,9 Monate. Die längste Überlebenszeit nach Feststellung der Metastase wird von REICH und SOLOMON (1954) mit 14,5 Jahren angegeben. LONG (1962) berichtet über einen Fall, in dem eine Lymphknotenmetastase durch radikale Mastektomie geheilt wurde,

HART et al (1978) erwähnen eine Patientin, die 16 Jahre nach Lobektomie wegen Lungenmetastasierung noch immer metastasenfrei geblieben ist. Dies sind, soweit bekannt, die beiden einzigen Fälle in der Literatur, bei denen ein metastasierendes Cystosarcoma phylloides nicht zum Tode führte, sondern geheilt werden konnte.

Daß nach KESSINGER in 51 % der Metastasenfälle ein simultanes Lokalrecidiv in der Mamma vorliegt, ist bereits im vorangegangenen Kapitel erwähnt worden.

Besonders auffällig ist stets der histomorphologische Befund der Metastase eines Cystosarcoma phylloides. Während beim Primärtumor in der Mamma immer ein fibroepithelialer Tumor vorliegt, dessen Epithelkomponente verschieden stark ausgeprägt sein kann, wird in der Metastase eines Cystosarcoms zumeist nur die mesenchymale Komponente angetroffen. Die Metastase besteht demnach lediglich aus Stromagewebe und enthält nur selten Epithelanteile. Sie imponiert damit gleichsam als Sarcom und wird bei Unkenntnis des Primärtumors, das heißt fehlendem Cystosarcoma phylloides in der Anamnese, für ein solches Sarcom gehalten (siehe Abbildung 17).

Das Fehlen der epithelialen Anteile in der Metastase ist von TREVES und SUNDERLAND (1951), ARIEL (1961), OBERMAN (1965), NORRIS und TAYLOR (1967), MAIER et al (1968), HAAGENSEN (1971), KESSINGER et al (1972), RÜEGG und SULSER (1975), CONTARINI (1982) und WARD und EVANS (1986) beschrieben worden. Lediglich WEST et al (1971) finden als einzige Autoren in der Lungenmetastase eines Cystosarcoma phylloides epitheliale Anteile.

Die mannigfachen Bemühungen, an Hand klinischer und anamnestischer Angaben und vor allem mit Hilfe des cytomorphologischen Bildes eine Aussage über das metastatische Potential eines Cystosarcoma phylloides zu machen, sind bereits erläutert worden.

Kurz zusammengefaßt weisen Cystosarcome mit großem Durchmesser und hoher Wachstumsrate, die eine hohe Mitoserate, starke zelluläre Atypie und weitere Kennzeichen cytomorphologischer Malignität

besitzen, ein erhöhtes Risiko im Hinblick auf eine spätere Metastasierung auf. Dennoch scheinen alle bisher angewandten Parameter - einschließlich der hier näher untersuchten Mitoserate - nicht in der Lage zu sein, in jedem Einzelfall den klinischen Verlauf eines Cystosarcoma phylloides prognostizieren zu können.

So sind beispielsweise die beiden metastasierenden Cystosarcome von RÜEGG und SULSER (1975) vom cytomorphologischen Aspekt der "borderline"-Gruppe zuzuordnen. Von den fünf metastasierenden Cystosarcomen, die LESTER und STOUT in ihrer Studie 1954 beschreiben, rekrutieren sich nur zwei Fälle aus der Gruppe cytomorphologisch maligner Tumoren, zwei Fälle gehören der "borderline"-Gruppe an, ein Fall wurde als cytomorphologisch benigne eingestuft. Bei LINDQUIST (1982) metastasierten gar zwei Tumoren aus der Gruppe der insgesamt fünf cytomorphologisch benignen Cystosarcome.

Andererseits ist unbestritten, daß die überwiegende Mehrzahl der cytomorphologisch malignen Cystosarcome - wie auch die Tabelle oben zeigt - sich klinisch gutartig verhält und nicht metastasiert.

Die Insuffizienz der cytomorphologischen Parameter für den Einzelfall im Hinblick auf die Prognose des Cystosarcoms wird lediglich von der Autorengruppe McDIVITT et al (1967), HALVERSON und HORI (1975) und HART, BAUER, OBERMAN (1978) bestritten. Sie belegen in ihren drei Studien mit insgesamt 112 Cystosarcomen, davon zehn Fälle mit einer Metastasierung, daß ein metastasierendes Cystosarcoma phylloides ausschließlich auf dem Boden eines cytomorphologisch malignen oder intermediären (HALVERSON, HORI, 1975) Tumors entstehen kann.

Alle anderen Autoren, darunter TREVES und SUNDERLAND (1951), LESTER und STOUT (1954), NORRIS und TAYLOR (1967), WEST et al (1971), KESSINGER et al (1972), BLICHERT-TOFT et al (1975), RÜEGG und SULSER (1975), RHODES et al (1978) und AL-JURF et al (1978) beobachteten eine Metastasierung auch bei cytomorphologisch benignem Primärtumor. Ursächlich erklärt wird dieses paradox anmuten-

de Verhalten des Tumors einerseits durch die Insuffizienz der nur ausschnittshaften mikroskopischen Diagnostik bei der großen Variabilität des Cystosarcoma phylloides. Andererseits wird auch ein Dignitätswandel im Sinne einer Transformation von benigne nach maligne für möglich erachtet. TREVES (1964) bezeichnet das Cystosarcoma phylloides als einzigen Mammatumor, bei dem eine solche Transformation möglich ist.

Unter den 134 Cystosarcomen, die im Zeitraum vom 01.01.1975 bis zum 31.12.1986 im Pathologischen Institut der Städtischen Kliniken Fulda beobachtet wurden, fanden sich drei Fälle mit metastasierendem Cystosarcoma phylloides. Das entspricht einer Frequenz von rund 2,2 % aller Cystosarcome. Da die Angaben über den Krankheitsverlauf nur teilweise vorhanden waren, und das "follow-up" nur unzureichend beurteilt werden kann, ist dieser Wert von 2,2 % - gleichsam wie die Angabe zur Recidivrate - als unterer Grenzwert der Metastasenrate zu betrachten.

Über die drei Metastasenfälle, zwei entstammen dem Mammaregister und einer der Mammakartei, wird kurz berichtet:

Eigene Kasuistik:

1. MR 149/81, 188/84. Während der Gravidität war bei einer 28jährigen Patientin ein proliferierendes Fibroadenom der Mamma diagnostiziert worden, das in seinen Randpartien in ein Cystosarcoma phylloides überging. Nach Excision des Tumors wurde noch im gleichen Jahr an der selben Stelle ein malignes Cystosarcoma phylloides entdeckt, welches zelluläre Atypien, Nekrosen und herdförmige Blutungen aufwies. Der Tumor wurde gleichfalls entfernt. Drei Jahre später fand sich im Bereich einer subtrochanteren Femurfraktur die Metastase eines Stromasarcoms.
2. MR 38/81. Nach Entfernung eines Knotens in der Mamma im Alter von 19 Jahren entwickelte sich mit 40 Jahren in der selben

Mamma ein Cystosarcoma phylloides benignum mit einem Gewicht von 175 g und den Ausmaßen 11 cm x 7 cm x 6 cm. Nach Lokalexcision des Tumors kam es noch im gleichen Jahr zu einem Recidiv. Das Recidiv war plurinodulär und zeigte ein infiltratives Wachstum im anhaftenden Fettgewebe. Nach Entfernung des Recidivs wurde zwei Jahre später in der Lunge der Patientin eine 2 cm x 0,7 cm x 0,2 cm große Metastase beobachtet.

3. MK 13358/84, 16150/82, 13256/79. Bei einer 41jährigen Patientin fand sich eine Lymphknotenmetastase eines Cystosarcoms am lateralen Rand des linken Musculus pectoralis major. Vorausgegangen war fünf Jahre zuvor eine beidseitige Mastektomie wegen Cystosarcoma phylloides malignum sowie ein Lokalrecidiv in der Subcutis unter der linken Amputationsnarbe vor drei Jahren. Histomorphologisch wurde die Metastase als riesenzellreiches, teils fibroblastisches Sarcom bezeichnet.

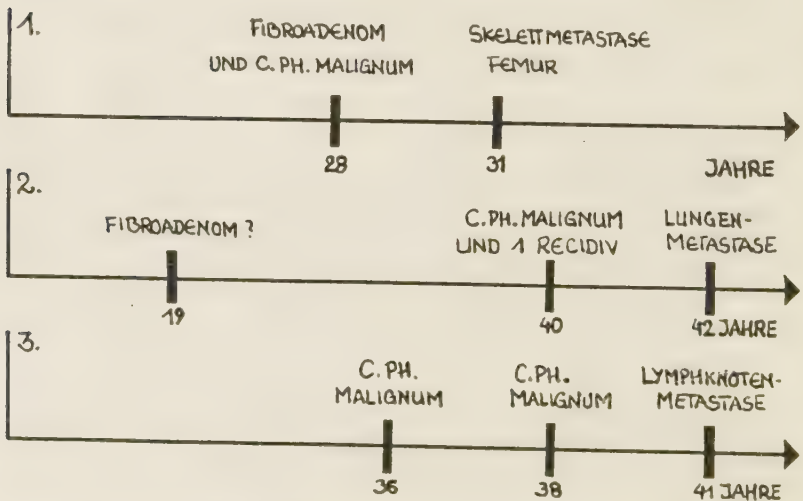


Abbildung 16: Schematische Darstellung der drei Krankheitsverläufe mit metastasierendem Cystosarcoma phylloides

Die Metastasen entwickelten sich somit aus einem Cystosarcoma phylloides benignum und zweimal aus einem Cystosarcoma phylloides malignum. Betroffen waren je einmal Lunge, Femur und Lymphknoten. Die Metastasierung in Lunge und Skelett ist häufig beschrieben, die Lymphknotenmetastase gilt - wie oben erläutert - wegen der meist hämatogenen Metastasierung als ausgesprochen selten. In zwei Fällen wurde die Metastase als "sarcomartig" bezeichnet, epitheliale Anteile waren einmal vorhanden (siehe Abbildung 17). Die Diagnose metastasierendes Cystosarcoma phylloides konnte somit zweimal nur in Kenntnis des vorangegangenen Cystosarcoms der Mamma gestellt werden.

Die Betrachtung der drei Metastasenfälle beleuchtet auf eindrückliche Weise die bereits in den Kapiteln 5 "Histopathologie und Metaplasien" und 12 "Frequenz und Formen der Recidive" dargelegte Zwischenstellung des Cystosarcoma phylloides zwischen dem benignen Fibroadenom einerseits und den malignen Stromasarcomen andererseits.

Abb. 17:



Abbildung 17: Lungenmetastase eines Cystosarcoma phylloides mit einer epithelialen Komponente
Form., Paraff., HE, Vergr. 120 x

14 ZUSAMMENSTELLUNG WICHTIGER ARBEITEN ÜBER DAS CYSTOSARCOMA PHYLLOIDES

Autor	Jahr	n	benigne	"borderline"	maligne	Recidiv	Metastase
ADAIR et al	1946	45	41	-	4	-	-
ADAM et al	1969	2	2	-	-	2	-
ADKINS	1966	1	-	-	1	-	-
AL-JURF et al	1978	18	10	2	6	10	5
AMERSON	1969	7	7	-	-	-	-
ANDERSSON et al	1978	8	7	-	1	-	-
ARIEL	1961	1	-	-	1	-	-
BACHMANN	1982	3	1	-	2	-	-
BADER et al	1961	1	-	-	1	-	-
BLICHERT-TOFT et al	1975	17	12	-	5	10	5
BLUMENCRAUZ et al	1978	28	15	-	13	-	-
BOTHAM et al	1958	22	-	-	-	2	-
BROWDER et al	1978	26	-	-	26	-	6
CARPATIOS et al	1960	4	3	-	1	-	-
CHRISTENSEN et al	1984	19	12	4	3	9	-
CLARKE	1948	1	1	-	-	-	-
CONTARINI et al	1982	40	23	-	17	3	4
COOPER et al	1943	3	2	-	1	3	1
DEVITT	1974	2	2	-	-	-	-
DONEGAN	1979	9	1	3	5	1	3
DYER et al	1966	8	4	2	2	-	-
FAWCETT	1967	25	-	-	-	5	13
FERNANDEZ et al	1976	2	-	-	2	1	2
FIKS	1964	40	24	-	16	-	-
GEIST et al	1915	4	-	-	-	-	-
GEIST	1964	1	-	-	1	-	1
GEPPERT et al	1982	3	-	-	3	1	-
GIBBS et al	1967	1	-	-	1	-	-
GOGAS	1979	14	10	1	3	1	1
GOODALL et al	1953	1	1	-	-	-	-
GRIMES et al	1985	1	-	-	1	-	-

Autor	Jahr	n	beligne	"borderline"	maligne	Recidiv	Metastase
HAAGENSEN	1971	48	-	-	-	12	4
HAFNER et al	1962	12	10	-	2	1	-
HAJDU et al	1976	199	150	-	49	32	3
HALVERSON et al	1974	16	2	6	8	7	6
HANDA et al	1980	1	-	-	1	-	1
HANSEN	1967	1	1	-	-	1	-
HARRIS et al	1984	4	3	-	1	1	-
HART et al	1978	26	12	-	14	6	3
HARTMANN et al	1987	1	-	-	1	-	1
HILL et al	1942	15	-	-	-	-	1
HOOVER et al	1974	1	-	-	1	1	1
HORI	1981	2	-	-	-	1	-
KESSINGER et al	1972	1	-	-	1	-	1
KHATSCHKURUZOV	1978	1	-	-	-	-	-
KÜHN et al	1986	1	-	1	-	1	-
LEE et al	1931	111	110	-	1	5	1
LESTER et al	1954	58	28	10	20	7	5
LINDQUIST et al	1982	42	-	-	-	6	4
LONG et al	1962	8	-	-	-	-	4
MAIER et al	1968	31	14	5	12	-	3
McCULLOUGH et al	1960	1	-	-	-	-	1
McDIVITT et al	1967	73	59	-	14	11	1
McDONALD et al	1950	13	13	-	-	-	-
MILLER et al	1939	24	-	-	-	-	-
MINKOWITZ et al	1968	1	-	-	1	-	1
NARYSKIN	1964	1	-	-	1	1	-
NORRIS et al	1967	94	-	-	-	28	15
NOTLEY et al	1965	1	-	-	1	-	1
OBERMAN	1965	18	9	2	7	2	2
OBERMAN et al	1969	3	1	-	2	-	-
OWENS et al	1941	13	-	-	-	-	-
PALSHOF et al	1980	2	1	-	1	-	-
PANTOJA et al	1976	1	-	-	1	-	-
PIERSON	1950	1	-	-	-	-	1
PIETRUSZKA et al	1978	42	18	5	19	6	4

Autor	Jahr	n	benigne	"borderline"	maligne	Recidiv	Metastase
QUIZILBASH	1976	1	-	-	1	-	-
RAO et al	1977	1	1	-	-	1	-
REDDICK et al	1987	3	-	-	-	-	-
REICH et al	1958	1	-	-	1	1	1
RHODES et al	1978	2	1	-	1	-	2
RIX et al	1971	20	-	-	-	6	6
ROSEN et al	1975	5	3	-	2	-	-
ROSS	1954	1	-	-	1	1	1
RTSCHANKOV et al	1978	39	-	-	-	-	-
RÜEGG et al	1975	58	24	16	18	5	2
SALM	1978	1	1	-	-	-	-
SCHÖNBACH et al	1986	1	-	-	1	-	-
SCHMIDT et al	1981	27	24	-	3	3	1
SINGH et al	1980	1	1	-	-	1	-
SINGH et al	1982	22	20	-	2	1	-
SOPHIAN	1930	7	-	-	-	-	-
STAWICKI et al	1946	1	-	-	1	-	-
STECKLER et al	1950	1	-	-	-	-	1
STEPHENSON et al	1962	15	-	-	-	5	1
STONE-TOLIN et al	1982	1	1	-	-	1	-
STOUT et al	1946	2	-	-	-	-	-
STROMBERG et al	1978	2	2	-	-	-	-
TOKER	1968	1	-	-	1	-	-
TREVES et al	1951	77	41	18	18	16	9
TREVES	1964	99	79	5	15	-	-
WARD et al	1986	26	-	-	-	8	7
WEST et al	1971	29	23	-	6	4	2
WHITE	1940	1	-	-	1	1	1
YEH et al	1984	11	8	-	3	2	-

Tabelle 22: Wichtige Arbeiten über das Cystosarcoma phylloides, aufgeschlüsselt nach histomorphologischer Dignität, mit Angabe der Recidiv- und Metastasenfälle

15 ZUSAMMENFASSUNG

1. In der Zeit vom 01.01.1975 bis zum 31.12.1986 fanden sich im Pathologischen Institut der Städtischen Kliniken Fulda insgesamt 134 Fälle mit Cystosarcoma phylloides. Das entspricht, bezogen auf die Gesamtzahl aller histologischen Untersuchungen der Mamma in diesem Zeitraum, einer Incidenz von 1,2 %.
2. Vom cytomorphologischen Befund her wurden 35,8 % der Cystosarcome als benigne eingestuft, 10,5 % wurden der intermediären Gruppe zugeordnet und 53,7 % wurden als maligne bezeichnet.
3. Der durchschnittliche Tumordurchmesser der benignen Cystosarcome liegt bei 4,5 cm, der der malignen Fälle bei 5,6 cm. Der Mittelwert aller verfügbaren Angaben zur Tumorgroße beläuft sich auf 5,25 cm Durchmesser.
4. Ein Cystosarcom wurde bei einem Mann beobachtet. - Das Durchschnittsalter aller 134 Patienten beträgt 48,1 Jahre. Vier Patientinnen waren bei Diagnosestellung unter 20 Jahre alt.
5. Die Bedeutung der Mitoserate als quantitatives Meßinstrument cytomorphologischer Malignität wurde untersucht. Die Abhängigkeit der Mitoserate vom Zellreichtum des Tumors sowie die heterogene Verteilung der Mitosen innerhalb eines Cystosarcoma phylloides wird aufgezeigt. Die Angabe einer maximalen Mitoserate ist der Ermittlung eines Durchschnittswertes vorzuziehen.
6. Die Aussagekraft der Mitoserate allein ist, wie ein Vergleich mit anderen cytomorphologischen Kriterien der Malignität zeigt, gering. Nur im Falle hoher Mitosehäufigkeiten (10 und mehr Mitosen/10 HPF) kann eine sichere Zuordnung zur malignen Gruppe des Cystosarcoma phylloides erfolgen. In allen anderen Fällen ist die Mitoserate stets im Zusammenspiel mit anderen Kriterien der Malignität zu werten.

7. Die Recidivfrequenz beträgt rund 16 % (21 Recidive aus 134 Cystosarcomen). Davon sind rund 29 % Mehrfachrecidive (6 Mehrfachrecidive unter 21 Recidiven). In einem Fall lag das 10. Recidiv eines Cystosarcoma phylloides bei einer 19jährigen Patientin vor.
8. Die Metastasenfrequenz beträgt rund 2,2 % (drei Metastasen bei 134 Cystosarcomen). Die Metastasierung erfolgte einmal in der Lunge und einmal in den Femur. Weiterhin wurde eine Lymphknotenmetastase festgestellt.

16 LITERATURVERZEICHNIS

ACKERMAN LV, ROSAI J (1974)

Surgical Pathology. 5th. ed. St. Louis C. V. Mosby pp 927-931

ADAIR FE, HERRMANN JB (1946)

Sarcoma of the breast with a report of thirty cases.

Surgery 19:55-58

ADAM G, BARTEL M (1969)

Beitrag zur Pathogenese, Klinik und Prognose des Riesenfibroadenoms der weiblichen Brustdrüse.

Zentralbl. Chir. 94:840-844

ADKINS CD (1966)

Cystosarcoma phyllodes.

Minn. Med. 49:459-461

AL-JURF A, HAWK WA, CRILE G (1978)

Cystosarcoma phylloides.

Surg. Gynaecol. Obstet. 146:358-364

AMERSON JR (1970)

Cystosarcoma phylloides in adolescent females.

Ann. Surg. 171:849-858

ANDERSON DK, KAFROUNI GI (1972)

Mammary liposarcoma.

Int. Surg. 57:67-69

ANDERSSON A, BERGDAHL L (1978)

Cystosarcoma phylloides in young women.

Arch. Surg. 113:742-744

- ARIEL L (1961)
Skeletal metastases in cystosarcoma phylloides.
Arch. Surg. 82:275-280
- ARONSON W (1966)
Malignant cystosarcoma phylloides with liposarcoma.
Wisconsin. Med. J. 65:184-187
- BACZAKO K, FISCHER H (1984)
Das maligne metastasierende Cystosarcoma phylloides
der Mamma.
Onkologie 7:382-384
- BADER E, ISAACSON C (1961)
Bilateral malignant cystosarcoma phylloides.
Brit. J. Surg. 48:519-521
- BARNES L, PIETRUSZKA M (1977)
Sarcomas of the breast, a clinico pathologic analysis
of ten cases.
Cancer 40:1577-1585
- BARNES L, PIETRUSZKA M (1978)
Rhabdomyosarcoma arising within a cytosarcoma phylloides.
Am. J. Surg. Pathol. 2:423-429
- BASSERMANN R, EIERMANN W (1980)
Cystosarcoma phylloides mammae und doppelseitiges Mamma-
karzinom.
Der Pathologe 1:155-158
- BÄSSLER R (1978)
Pathologie der Brustdrüse.
Spezielle pathologische Anatomie, Band 11
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York

BÄSSLER R (1980)

Cystosarcoma phylloides.

chir. praxis 27:496-497

BATRON GR, WEAVER RJ (1966)

Cystosarcoma phyllodes: A review of 3 cases.

S. Dakota J. Med. 19:26

BERG JW, DECROSSE JJ, FRACCHIA AA (1962)

Stromal sarcomas of the breast.

Cancer 15:418-424

BLICHERT-TOFT M, HANSEN JPH, HANSEN OHH, SCHIODT T (1975)

Clinical course of cystosarcoma phyllodes related to histologic appearance.

Surg. Gynec. Obstet. 140:929-932

BLUMENCRANZ PW, GRAY GF (1978)

Cystosarcoma phyllodes, clinical and pathologic study.

New York State Journal of Medicine

March 1978 p 623-627

BOTHAM RJ, McDONALD JR, CLAGETT OT (1958)

Fibroadenoma with sarcoma - like stroma.

Surgery 43:510

BROWDER W, McQUITTY JT, McDONALD JC (1978)

Malignant cystosarcoma phylloides, treatment and prognosis.

Am. J. Surg. 136:239-241

CALLERY CD, ROSEN PP, KINNE DW (1985)

Sarcoma of the breast, a study of 32 patients with reappraisal of classification and therapy.

Ann. Surg. 201:527-532

CARPATHIOS J, RAFTERY A (1960)

Cystosarcoma phyllodes.

Postgraduate Medicine July 1960 p 42-45

CARTER D (1984)

Interpretation of breast biopsy.

Raven Press, New York pp 170-186

CHRISTENSEN LH, NIELSEN M, MADSON PM (1984)

Cystosarcoma phyllodes associated with breast carcinoma.

Department of Pathology, Copenhagen County Hospital 26

Glostrup, Denmark

CLARKE JC (1948)

Giant intracanalicular fibroadenoma of the breast.

Ann. Surg. 127:372-376

CONTARINI O, URDANETA LF, HAGAN W, STEPHENSON SE (1982)

Cystosarcoma phylloides of the breast:

a new therapeutic proposal.

Am Surg. 48:157-166

COOPER WG, ACKERMAN LV (1943)

Cystosarcoma phylloides with a consideration of its more malignant variant.

Surg. Gynec. Obstet. 77:279-283

DEVITT JE (1974)

Juvenile giant fibroadenoma of the breast.

Can. J. Surg. 17:205-207

DONEGAN W (1979)

Sarcomas of the breast.

Major problems of clinical surgery 5:504-542

•
DYER NH, BRIDGER JE, TAYLOR RS (1966)

Cystosarcoma phyllodes.

Br. J. Surg. 53:450-455

FARACI RP, SCHOUR L (1974)

Radical treatment of recurrent cystosarcoma phyllodes.

Ann. Surg. 180:796

FARROW JH, ASHIKARI H (1969)

Breast lesions in young girls.

Surg. Clin. North. Am. 49:261-269

FAWCETT FJ (1967)

Sarcoma of the breast.

Br. J. Cancer 21:285

FEKETE P, PETREK J, MAJMUDAR B, SOMEREN A, SANDBERG W (1987)

Fibroadenomas with stromal cellularity a clinicopathologic study of 21 patients.

Arch. Pathol. Lab. Med. 111:427-432

FERNANDEZ BB, HERNANDEZ FJ, SPINDLER W (1976)

Metastatic cystosarcoma phyllodes, a light and electron microscopic study.

Cancer 37:1737-1746

FIKS AF (1964)

Tumor phyllodes of the mammary gland.

Problems of Oncology (Rus.) 12:11-15

FIKS A (1981)

Cystosarcoma phyllodes of the mammary gland

Müller's Tumor, for the 180th birthday of Johannes Müller.

Virchows Arch 392:1-6

FOX SL (1934)

Sarcoma of the breast with areport of sixty cases.

Ann. Surg. 100:401-421

FRIEND E (1909)

Intracanalicular fibroma of the male breast undergoing sarcomtous change.

J. A. M. A. 53:1485-1487

GEIST D (1964)

Cystosarcoma phylloides of the female breast.

Am. Surg. 30:105-108

GEIST S, WILLENSKY AO (1915)

Sarkoma of the breast.

Am. Surg. 62:11-22

GEPPERT M, BACHMANN FF (1982)

Seltene Erscheinungsformen des Cystosarcoma phylloides.

Geburtsh. u. Frauenheilk. 42:732-735

GIBBS BF, ROE RD, THOMAS DF (1967)

Malignant cystosarcoma phyllodes in a pre-pubertal female.

Ann. Surg. 167 167:229-231

GOGAS JG (1979)

Cystosarcoma phyllodes: a clinicopathologic analysis of 14 cases.

International Surgery 64:77-80

GOODALL AL, CURRAN RC (1953)

A case of cystosarcoma phyllodes

Brit. J. Surg. 40:479

GRIMES MM, LATTES R, JARETZKI A (1985)

Cystosarcoma phylloides, report of an unusual case with death due to intraneural Extension to the central nervous system.

Cancer 56:1691-1695

HAAGENSEN CD (1971)

Cystosarcoma phylloides.

Diseases of the breast WB Saunders Co Philadelphia pp 227-249

HAFNER CD, MEZGER E, WYLIE JH (1962)

Cystosarcoma phyllodes of the breast.

Surg. Gynecol. Obstet. 115:29-34

HAJDU SI, ESPINOSA MH, ROBBINS GF (1976)

Recurrent cystosarcoma phylloides a clinicopathologic study of 32 cases.

Cancer 38:1402-1406

HALVERSON JD, HORI-RUBAINA JM (1972)

Cardiac metastasis from a cystosarcoma phyllodes case report.

Missouri Med. 69:923-925

HALVERSON JD, HORI-RUBAINA JM (1974)

Cystosarcoma phyllodes of the breast.

Am Surg. 40:295-301

HANADA M, MAEDA T, TAKEUCHI N (1979)

Cystosarcoma phyllodes of the breast with features of malignant fibrous histiocyoma.

Acta Pathol. Jpn. 30:91-99

HANSEN JR (1967)

Case reports: recurrent cystosarcoma phylloides.

California Med. 106:462-465

HARRINGTON SW, MILLER JM (1940)

Fibrosarcoma of the mammary gland.

Surgery 7:129-132

HARRIS M, KHAN MK (1984)

Phyllodes tumor and stromal sarcoma of the breast;
an ultrastructural comparison.

Histopathology 8:315-330.

HART WR, BAUER RC, OBERMAN HA (1978)

Cystosarcoma phyllodes a clinicopathologic study of twenty-six
hypercellular periductal stromal tumors of the breast.

American Journal of Clinical Pathology 70:211-216

HARTMAN CA, MINCK C (1987)

Metastasierendes Cystosarcoma phylloides der linken Mamma mit
beidseitigen dukталen Karzinomen und pseudomesotheliomatöser
Sarkomatose der kontralateralen Pleurablätter.

Pathologisches Institut Krankenhaus Spandau, D 1 Berlin

HILL RP, STOUT AP (1942)

Sarcoma of the breast.

Arch. Surg. 44:723-759

HOMES RS, LEIS HP (1962)

Liposarcoma of the female breast review of the literature and
report of a case.

J. Amer. Geriat. Soc. 10:455-459

HOOVER HC, TRESTIOREANU A, KETCHAM AS (1975)

Metastatic cystosarcoma phylloides in an adolescent girl:
an unusual malignant tumor.

Ann. Surg. March 1975 pp 279-282

HORIE A (1981)

Fine structure of cystosarcoma phyllodes with reference to
smooth muscle tumors.

Acta Pathol. Jpn. 31:1015-1028

HUMMER CD, BURKART TH (1967)

Liposarcoma of the breast a case of bilateral involvement.

Am. J. Surg. 113:558-561

JACKSON AV (1962)

Metastasising liposarcoma of the breast arising in a fibroadenoma.

J. Pathol. Bacteriol. 83:582-584

KALDERON AE, FETHIERE W (1973)

Fine structure of two liposarcomas.

Lab. Invest. 28:60-69

KESSINGER A, FOLEY JF, LEMON HM, MILLER DM (1972)

Metastatic Cystosarcoma phyllodes: a case report and review of the literature.

J. Surg. Oncol. 4:131-147

KHATSCHKURUZOV SG (1978)

Case of malignant degeneration of a phylloid fibroadenoma of the breast.

Klin. Chir. 5:79-80

KÜHN W, RUMMEL HH, KÜBLER H (1986)

Zur potentiellen Malignität des Cystosarcoma phylloides der Mamma.

Geburtsh. u. Frauenheilk. 46:839-841

LEE BJ, PACK GT (1931)

Giant intracanalicular myxoma, so-called cystosarcoma phyllodes mammae of Johannes Müller.

Ann. Surg. 93:250-268

LEE BJ, PACK GT (1931)

Giant intracanalicular fibroadenomyxoma of the breast,

the so-called cystosarcoma phyllodes mammae of Johannes Müller.

Am. J. Cancer 15:2583-2609

LESTER J. STOUT AP (1954)

Cystosarcoma phyllodes.

Cancer 7:335-353

LINDQUIST KD, VAN HEERDEN JA, WEILAND LH, MARTIN JK (1982)

Recurrent and metastatic Cystosarcoma phyllodes.

Am. J. Surg. 144:341-343

LIVENDAHL RA (1930)

Liposarcoma of the mammary gland.

Surg. Gynecol. Obstet. 50:81-84

LONG RTL, HESKER AE, JOHNSON RE (1962)

Surgical management of cystosarcoma phyllodes: with a report of 8 cases.

Missouri Med. 59:1179

MAIER WP, ROSEMOND GP, WITTENBERG P, TASSONI EM (1968)

Cystosarcoma phyllodes mammae.

Oncologia 22:145-158

MANDEL MA, DEPALMA RG, VOGT C, REAGAN JW (1972)

Cystosarcoma phylloides, treatment by subcutaneous mastectomy with immediately prosthetic implantation.

Amer. J. Surg. 123:718-720

McCULLOUGH K, LYNCH JM (1960)

Metastatic sarcoma of heart from cystosarcoma phyllodes of the breast.

Maryland State Med. J. 9:66-68

McDIVITT RW, URBAN JA, FARROW JH (1967)

Cystosarcoma phyllodes.

Johns Hopkins Med. J. 120:33-45

McDONALD JR, HARRINGTON SW (1950)

Giant Fibro-adenoma of the breast - "cystosarcoma phyllodes".
Ann. Surg. 131:243-251

McGREGOR JK (1960)

Liposarcoma of the breast case report and review of the literature.
Can. Med. Assoc. J. 82:781-783

MENON M, VAN VELTHOVEN PCM (1974)

Liposarcoma of the breast a case report.
Arch. Pathol. 98:370-372

MILLER JM, MacCARTY WC (1939)

Pathologic considerations of sarcoma of the mammary gland.
Surgery 6:746-761

MINKOWITZ S, ZEICHNER M, DIMAIO V, NICASTRI AD (1968)

Cystosarcoma phyllodes: a unique case with multiple unilateral
lesions and ipsilateral axillary metastasis.
J. Path. Bact. 96:514-517

NAMBIAR R, KUTTI MK (1974)

Giant fibro-adenoma (cystosarcoma phyllodes) in adolescent
females - a clinico-pathological study.
Brit. J. Surg. 61:113-117

NARYSHKIN G, REDFIELD ES (1964)

Malignant cystosarcoma phylloides of the breast in adolescence
with subsequent pregnancy.
Obstet. Gynecol. 23:140-142

NEAL MP (1933)

Malignant tumors of the male breast.
Arch. Surg. 27:427-465

NORRIS HJ, TAYLOR HB (1967)

Relationship of histologic features to behavior of cystosarcoma phyllodes, analysis of ninety-four cases.

Cancer 20:2090-2099

NORRIS HJ, TAYLOR HB (1968)

Sarcomas and related mesenchymal tumors of the breast.

Cancer 22:22-29

NOTLEY RG, GRIFFITHS HJL (1965)

Bilateral malignant cystosarcoma phyllodes.

Brit. J. Surg. 52:360-362

OBERMAN HA (1965)

Cystosarcoma phyllodes a clinicopathologic study of hypercellular periductal stroma neoplasms of breast.

Cancer 18:697-710

OBERMAN HA (1965)

Sarcomas of the breast.

Cancer 18:1233-1243

OBERMAN HA, NOSANCHUK JS, FINGER JE (1969)

Periductal stromal tumors of breast with adipose metaplasia.

Arch. Surg. 98:384-387

OTT, G, RUEF J (1961)

Sarkome der Brustdrüse.

Langenbecks Arch. klin. Chir. 297:557-583

OWENS FM, ADAMS WE (1941)

Giant intracanalicular fibroadenoma of the breast.

Arch. Surg. 43:588-598

PALSHOF T, BLICHERT-TOFT M, DAEHNFELDT JH et al

Estradiol binding protein in cystosarcoma phyllodes of the breast.

Eurpo. J. Cancer 16:591-593

PANTOJA E, LLOBET RE, LOPEZ EL (1976)

Giant cystosarcoma phyllodes in a man with gynecomastia.
Arch. Surg. 111:611

PAPE C (1975)

Klinik und Pathologie des sogenannten Cystosarcoma phylloides der Mamma.
Arch. Gynaecol. 219:150

PETRACIC B, MÖRL FK, BÄHR R, WENZEL R (1970)

Mammasarkome Beitrag zur Pathogenese, Klinik, Therapie und Prognose.
Langenbecks Arch. Chir. 326:239-245

PIERSON JC (1950)

Cystosarcoma phyllodes.
Delaware State Med. J. 22:296-299

PIETRUSZKA M, BARNES L (1978)

Cystosarcoma phyllodes a clinicopathologic analysis of 42 cases.
Cancer 41:1974-1983

QIZILBASH AH (1976)

Cystosarcoma phyllodes with liposarcomatous Stroma.
A. J. C. P. 65:321-327

RAO BR, MEYER JS (1977)

Progesterone receptor in cystosarcoma phyllodes.
Arch. Surg. 112:620-622

RAZZUK MA, URSCHEL HC, RAOE GJ, KINSLEY WB, PAULSON DL (1971)

Liposarcoma of the mediastinum, case report and review of the literature.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 61:819-826

REDDICK RL, SHIN TK, SAWHNEY D, SIEGAL GP (1987)

Stromal proliferations of the breast: an ultrastructural and immunohistochemical evaluation of cystosarcoma phyllodes, juvenile fibroadenoma and fibroadenoma.

Hum. Pathol. 18:45-49

REICH T, SOLOMON C (1958)

Bilateral cystosarcoma phyllodes, malignant variant, with 14-year followup.

Ann. Surg. 147:39-43

REINGOLD JM, ASCHER GS (1970)

Cystosarcoma phylloides in a man with gynecomastia.

Amer. J. Clin. Path. 53:852-856

RHODES RH, FRANKEL KA, DAVIS RL, TATTER D (1978)

Metastatic cystosarcoma phyllodes a report of 2 cases presenting with neurological symptoms.

Cancer 41:1179-1187

RISSANEN PM, HOLSTI P (1968)

A retrospective study of a sarcoma of the breast and the results of treatment.

Oncology 22:258-268

RIX DB, TREDWELL SJ, FORWARD AD (1971)

Cystosarcoma phylloides (cellular intracanalicular fibroadenoma): clinical-pathological relationships.

Can. J. Surg. 14:31-37

ROBBINS TH (1979)

Giant fibroadenoma of the breast: immediate reconstruction following excision using an inferiorly based nipple-bearing dermal pedicle.

Br. J. plast. Surg. 32:292-294

ROGERS H, FLO S (1942)

Sarcoma of the breast, a report of 22 cases.

New England J. Med. 226:841-844

ROSEN PP, URBAN JA (1975)

Coexistent mammary carcinoma and cystosarcoma phyllodes.

Breast 1:9-15

ROSS DE (1954)

Malignancy occurring in cystosarcoma phyllodes.

Am. J. Surg. 88:243-247

ROSS ER (1959)

Fibroadenoma intracanalicular phyllodes, the so-called cystosarcoma phyllodes of mammary gland.

Diss. Zürich 1959

RTSCHANKOV SW, KHATSCHUKURUZOV SG (1978)

Clinico-roentgenological diagnosis of sarcoma phylloides of the breast.

Klin. Med. (Mosk.) 56:48-51

RÜEGG P, SULSER H (1975)

Cystosarcoma phylloides mammae Analyse von 58 Fällen.

Schweiz. med. Wschr. 105:1346-1355

SAILER S (1937)

Sarcoma of the breast.

Am J. Cancer 31:183-206

SALM R (1978)

Multifocal histogenesis of a cystosarcoma phyllodes.

J. Clin. Path. 31:897-903

SCARPELLI DG, GREIDER MH (1962)

A correlative cytochemical and electron microscopy study of a liposarcoma.

Cancer 15:776-789

SCHMIDT B, LANTSBERG L, GOLDSTEIN J, KHODADADI J (1981)

Cystosarcoma phylloides.

Israel J. Med. Sci. 17:895-898

SCHÖNBACH F, FISCHER HP (1986)

Die Phylloides-Tumoren der Mamma, ein seltenes Krankheitsbild mit überwiegend günstiger Prognose.

Chirurg 57:641-645

SIMPSON TE, VAN DERVOORT RL, LYNN HB (1969)

Giant fibroadenoma (benign cystosarcoma phylloides): report of a case in a 13-year-old girl.

Surgery 65:341-342

SINGH J, SINGH B, CHANDER J (1980)

Extramammary cystosarcoma phyllodes with bilateral breast involvement.

Aust. N. Z. J. Surg. 50:56-58

SINGH R, SINGH A, CHOPRA HL, SINGH S (1982)

Cystosarcoma phyllodes: a review of 22 patients plus a case report of the youngest patient recorded in the literature.

Aust. N. Z. J. Surg. 52:158-160

SOPHIAN LH (1930)

Adenofibrosarcoma of the breast.

Arch. Path. 9:1007-1014

SPITTLE MF, NEWTON KA, MacKENZIE DH (1970)

Liposarcoma a review of 60 cases.

Br. J. Cancer 24:696-704

STAWICKI ME, HSIU J (1979)

Malignant cystosarcoma phyllodes a case report with cytologic presentation.

Acta cytol (Baltimore) 23:61-64

STECKLER C, LAUDMAN M (1950)

Cystosarcoma phyllodes with metastasis.

N. Y. State J. Med. 50:339

STEPHENSON HE, GROSS S, GUMPORT SL, MEYER HW (1952)

Cystosarcoma phyllodes of the breast a review of the literature with the addition of 15 new cases.

Ann. Surg. 136:856-863

STONE-TOLIN K, POLLAK EW, DORZAB W, PRINTZ J (1982)

Recurring cystosarcoma phyllodes associated with breast carcinoma.

Sth. med. J. 75:881-884

STOUT AP, BERNANKE M (1946)

Liposarcoma of the female mammary gland.

Surg. Gynecol. Obstet. 83:216-218

STROMBERG BR, GOLLADAY ES (1978)

Cystosarcoma phylloides in the adolescent female.

J. Pediatr. Surg. 13:423-425

TANG PH, PETRELLI M, ROBECHER PJ (1979)

Stromal sarcoma of the breast a light and electron microscopic study.

Cancer 43:209-217

TEDESCHI CG (1948)

Mammary lipoma.

Arch. Pathol. 46:386-397

TOKER C (1968)

Cystosarcoma phylloides an ultrastructural study.

Cancer 21:1171-1179

TREVES N (1964)

A study of cystosarcoma phyllodes.

Ann. NY. Acad. Sci. 114:922-936

TREVES N, SUNDERLAND DA (1951)

Cystosarcoma phyllodes of the breast: a malignant and a benign tumor, a clinicopathologic study of seventy-seven cases.

Cancer 4:1286-1332

VAN DER WERF-MESSING B, VAN UNNIK JAM (1965)

Fibrosarcoma of the soft tissues a clinicopathologic study.

Cancer 18:1113-1123

VORHERR H (1983)

Cystosarcoma phylloides Pathologie, Diagnose und Therapie.
gynakol. prax. 7:477-481

WARD RM, EVANS HL (1986)

Cystosarcoma phyllodes a clinicopathologic study of 26 cases.

Cancer 58:2282-2289

WEIBEL EW, ELIAS H (1967)

Quantitative methods in morphology.

Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York

WEST TL, WEILAND LH, Clagett OT (1971)

Cystosarcoma phyllodes.

Ann. Surg. 173:520-528

WHITE JW (1940)

Malignant variant of cystosarcoma phyllodes.

Am J. Cancer 40:458-464

WOODARD BH, FARNHAM R, MOSSLER JA, SNELL H, McCarty KS (1980)
Rhabdomyosarcoma of the breast.

Arch. Pathol. Lab. Med. 104:445-446

WULSIN JH (1960)

Large breast tumors in adolescent females.

Ann. Surg. 152:151-159

YEH IT, FRANCIS DJ, ORENSTEIN JM, SILVERBERG SG (1985)

Ultrastructure of cystosarcoma phyllodes and fibroadenoma,
a comparative study.

Am. J. Clin. Pathol. 84:131-136

17 LEBENSLAUF

Am 17.01.1961 wurde ich als Sohn des Internisten Dr. med. Josef Zahner und der Lehrerin Margot Zahner, geb. Herbert, in Fulda geboren.

Das Abitur legte ich im Juni 1980 an der Rabanus-Maurus-Schule (Domgymnasium) in Fulda ab.

Anschließend begann ich im WS 1980/81 mit dem Studium der Medizin an der Philippsuniversität Marburg.

Zum WS 1983/84 wechselte ich an die Universität Ulm.

Das Praktische Jahr absolvierte ich an den Städtischen Kliniken Fulda (Wahlfach Anaesthesie). Im November 1986 beendete ich das Studium mit dem dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.

Anschließend begann ich mit vorliegender Promotion.

Von der Erfüllung meiner Wehrdienstpflicht bin ich befreit.

Für Beratungen in statistischen Fragen und für eine Überprüfung der diesbezüglichen Untersuchungsergebnisse danke ich Herrn Dr. E. Scheidt vom Institut für Medizinische Dokumentation und Statistik der Universität Mainz (Direktor: Professor Dr. Michaelis).

Zum Schluß sei mir gestattet, Herrn Professor Dr. med. R. Bässler für das Überlassen des Themas und seine freundliche Unterstützung bei der Erstellung der Arbeit meinen herzlichen Dank auszusprechen.

